

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1939

N° _____

THÈSE 154

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLÔME D'ÉTAT)

PAR

Mme Marguerite PÉNIT

ANCIENNE EXTERNE DES HÔPITAUX DE PARIS

Née le 17 Septembre 1913, à Paris

**Contribution à l'étude
de la réaction cutanée locale
à l'histamine**

Ses modifications physiologiques et pathologiques

Président : M. GOUGEROT, Professeur

PARIS

MAURICE LAVERGNE, IMPRIMEUR

289, RUE SAINT-JACQUES, 289

—
1939

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1939

N° _____

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLÔME D'ÉTAT)

PAR

Mme Marguerite PÉNIT

ANCIENNE EXTERNE DES HÔPITAUX DE PARIS

Née le 17 Septembre 1913, à Paris

Contribution à l'étude de la réaction cutanée locale à l'histamine

Ses modifications physiologiques et pathologiques

Président : M. GOUGEROT, Professeur

PARIS

MAURICE LAVERGNE, IMPRIMEUR

289, RUE SAINT-JACQUES, 289

1939

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIERE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	POLONOVSKI.
Bactériologie	Robt DEBRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie médicale et générale	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	ABRAMI.
Pathologie chirurgicale	
Anatomie pathologique	LEROUX.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	HARVIER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	CHIRAY
Clinique médicale	LOEPER.
»	CARNOT.
»	CLERC.
»	Marcel LABBE.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBoullet.
Clinique des maladies des enfants	NOBECOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale....	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux.....	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
Clinique chirurgicale	CUNEO.
»	GOSSET.
»	GREGOIRE.
»	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	CHEVASSU.
Clinique d'accouchements	LEVY-SOLAL.
»	COUVELAIRE.
»	JEANNIN.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBREDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	Maurice VILLARET.
Clinique de la Tuberculose	TROISIER
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
Cardiologie clinique	LAUBRY.
Assistance médico-sociale	
Professeurs sans chaire	HAZARD
»	HOVELACQUE.
»	MULON.
»	OLIVIER.
	SANNIE
	VERNE.

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.	
AMELINE	Pathologie chirurgic.
BARIETY	Pathologie médicale.
BENARD (Henri)	Pathologie médicale.
BERNARD (Etienne) . . .	Pathologie médicale.
Jstin BESANÇON	Hydrologie.
BOULIN	Pathologie médicale.
BULLIARD	Histologie.
CATHALA	Pathologie médicale.
CHEVALIER	Pathologie médicale.
COSTE	Pathologie médicale.
DOGNON	Physique.
FEY	Urologie.
FUNCK	Pathologie chirurgic.
GALLIARD	Parasitologie.
GASTINEL	Bactériologie.
DE GAUDART D'ALLAINES	Pathologie chirurgic.
GAYET	Physiologie
GIROUD	Histologie.
HAGUENAU	Pathologie médicale.
HALPHEN	Oto-Rhino-Laryngol.
HUGUENIN	Anat. pathologique.
JOANNON	Hygiène.
LACOMME	Obstétrique.

MM.	
LANTUEJOUL	Obstétrique.
LAROCHE (Guy)	Pathologie médicale.
LAVIER	Parasitologie.
LELONG	Pathologie médicale.
LEMAIRE	Pathol. expérimentale
LEVEUF	Pathologie chirurgic.
MII J. LEVY	Pharmacologie.
LEVY-VALENSI	Neurol. et Psychiatrie
MENEGAUX	Pathologie chirurgic.
MOLLARET	Pathologie médicale.
MOREAU	Pathologie médicale.
MOULONGUET	Pathologie chirurgic.
MOUQUIN	Pathologie médicale.
PETIT-DUTAILLIS	Anat. pathologique.
PIEDIEUVRE	Médecine légale.
PORTES	Obstétrique.
RENARD	Ophthalmologie.
RICHET	Physiologie.
SENEQUE	Pathologie chirurgic.
TURPIN	Pathologie médicale.
VIGNES	Obstétrique.
WILMOTH	Pathol chirurgic.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.	
ALGLAVE	Pathologie chirurgic.
BUSQUET	Pharmacologie.
CHAILLEY-BERT	Physiologie.
GUENIOT	Obstétrique.
HEITZ-BOYER	Pathologie chirurgic.

MM.	
LARDENNOIS	Pathologie chirurgic.
LE LORIER	Obstétrique.
SCHWARTZ	Patholog. chirurgicale
VAUDESCAL	Obstétrique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE A TITRE PERMANENT

MM.	
ALAJOUANINE	} Clinique médicale.
AUBERTIN	
BRULÉ	
CHABROL	
DONZELOT	
DUVOIR	
LIAN	
PASTEUR-VALLERY- RADOT	
SEZARY	

MM.	
BASSET	} Clinique Chirurgicale.
CADENAT	
GATELLIER	
MOURE	
QUENU	
VELTER	
METZGER	} Clinique obstétricale.
BROCQ	
ECALLE	

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.

CHAILLEY-BERT, agrégé	Education physique.
LEDOUX-LEBARD	Radiologie clinique.
RUPPE	Stomatologie.
WEIL-HALLÉ	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A M. LE DOCTEUR GOUGEROT
Professeur de Clinique des Maladies Cutanées
et Syphilitiques
Médecin de l'Hôpital Saint-Louis
Officier de la Légion d'Honneur

*Qui a bien voulu nous faire l'honneur
d'accepter la présidence de cette thèse.
Notre très respectueux hommage.*

A NOTRE MAITRE
M. LE DOCTEUR R.-J. WEISSENBACH
Médecin de l'Hôpital Saint-Louis
Officier de la Légion d'Honneur

*Dont la bienveillante sollicitude nous a
permis la réalisation de ce travail.
Notre reconnaissance profondément respec-
tueuse.*

A M. LE DOCTEUR LÉVY-FRANKEL
Médecin-Assistant de l'Hôpital Saint-Louis
Chevalier de la Légion d'Honneur

*A qui nous devons le sujet de cette thèse
et sa documentation.
Nous lui exprimons toute notre gratitude.*

A M. LE DOCTEUR FERNET
Médecin de l'Hôpital Saint-Lazare
Chevalier de la Légion d'Honneur

Avec nos hommages respectueux.

A NOS MAITRES DANS LES HOPITAUX

Stage :

MM. LENORMANT
ACHARD
ABRAMI
SCHWARTZ

Externat :

MM. BERGER
CHEVASSU
JEANNIN
MARCHAL
LAEDERICH
WEISSENBACH

A MES PARENTS

A MA FAMILLE

MEIS ET AMICIS

AVANT-PROPOS

Nous avons pris pour sujet de thèse « l'étude de la réaction cutanée locale à l'histamine et de ses modifications physiologiques et pathologiques ».

Nos observations, dues à l'obligeance de M. le Docteur Lévy-Frankel, ont été effectuées à la Polyclinique Ravaut, dans le service de Dermato-Vénérologie de notre Maître le Docteur Weissenbach.

Nous ne saurions trop remercier notre vénéré Maître de la bienveillance qu'il nous a témoignée en fixant notre choix sur un sujet dont le grand intérêt en dermatologie nous semble digne de retenir l'attention. Nos observations sont en nombre limité ; d'autres recherches sont encore nécessaires pour mettre au point la question. Mais nous voulons au moins espérer que notre travail aura le mérite d'avoir, un des premiers, se plaçant sur le terrain dermatologique, essayé de montrer l'importance du test à l'histamine dans la pathologie cutanée.

INTRODUCTION

La réaction cutanée locale à l'histamine avait jusqu'ici été étudiée surtout du point de vue physiologique. Du point de vue pathologique, cette épreuve, qui met en jeu un mécanisme neuro-vasculaire complexe, semble avoir principalement intéressé le neurologue, qui y a vu une méthode d'investigation nouvelle. Depuis peu cependant, les recherches se sont multipliées ; l'étude des modifications pathologiques de la réaction cutanée à l'histamine a été entreprise dans de nombreuses affections. Il nous a paru intéressant de préciser les variations de cette réaction dans les différentes affections dermatologiques. Elle peut en effet, en nous renseignant sur l'état de l'innervation et de l'irrigation de la peau, nous éclairer sur son métabolisme et, bien étudiée, prendre l'importance d'un test.

D'autre part, son action sur les facteurs qui président à la nutrition cutanée permet de voir en l'histamine un produit susceptible, en modifiant les échanges au niveau même de la peau, de trouver une application thérapeutique dans nombre de dermatoses.

Tant donc en ce qui concerne l'investigation clinique que du point de vue thérapeutique, l'histamine semble devoir prendre une grande importance en dermatologie. C'est ce que nous avons essayé de montrer dans notre travail. Dans une pre-

mière partie, nous nous sommes efforcés de préciser d'une manière très générale nos connaissances actuelles sur l'histamine. Nous avons étudié ensuite, dans une deuxième partie, la réaction cutanée locale normale, son mécanisme, puis ses modifications physiologiques et pathologiques, en insistant surtout sur leur intérêt dermatologique.

PREMIÈRE PARTIE

L'HISTAMINE

GÉNÉRALITÉS

Jusqu'à ces dernières années, l'histamine était une simple curiosité chimique et physiologique d'application restreinte. A mesure que nos connaissances s'enrichirent, que se révéla l'importance de ses propriétés et de son rôle, les essais d'utilisation d'une substance aussi active se firent plus nombreux. A l'heure actuelle, l'histamine est d'un usage courant en thérapeutique. Si quelques obscurités subsistent encore à son sujet, chaque jour, de nouveaux travaux nous la font mieux connaître ; ses applications se multiplient et se précisent.

A. *Physico-chimie.*

Découverte en 1909 par Barger et Dale dans l'ergot de seigle, l'histamine fait partie du groupe des imidazols, c'est-à-dire de composés renfermant dans leur formule le noyau imidazol ou glyoxaline. L'histamine, ou B. imidazol-éthylamine, répond à la formule :

elle-même très répandue dans la nature ; elle est indispensable à la ration alimentaire, on l'obtient constamment dans l'hydrolyse des protéines. Par décarboxylation sous diverses influences (microbes, champignons, agents physiques et mécaniques), en milieu acide, elle donne naissance à l'histamine. Celle-ci se trouve dans nos tissus, à l'état normal, à des doses variables suivant les organes. Elle peut être apportée par l'alimentation en nature (aliments histaminophores), ou bien l'histidine contenue dans ces aliments est transformée au niveau de l'intestin sous l'influence de germes microbiens et en milieu acide (aliments histaminogènes). Mais l'histamine ainsi produite ne peut franchir la barrière intestinale, en dehors de certains cas pathologiques. Il faut donc chercher ailleurs son origine dans l'organisme : elle est assez mal connue ; il s'en produirait au cours du métabolisme normal ; quant à sa synthèse par l'organisme, elle est possible, mais non démontrée.

Quelle qu'en soit l'origine, l'histamine, corps toxique à faible dose, est rapidement détruite par un processus encore obscur. Avant d'être éliminée par les urines, qui en contiennent très peu, elle serait, pour certains, transformée au niveau du foie par acétification, avec production d'acide imidazol-acétique. Pour d'autres auteurs, le poumon, riche en histamine, jouerait un rôle dans son élimination, peut-être synergiquement avec le rein ; un ferment, l'histaminase, contenu dans le rein et surtout le poumon, détruirait l'histamine. Enfin, les selles contiennent normalement de l'histamine, non pas en tant que mode d'élimination, mais bien plutôt parce que ce corps formé au niveau de l'intestin n'est pas absorbé à l'état normal.

C. Propriétés pharmacodynamiques.

Si certains points du métabolisme de l'histamine demandent encore à être précisés, du moins ses propriétés pharmacodynamiques sont mieux connues. Elles sont nombreuses et importantes. Nous ne pouvons en donner ici qu'un bref aperçu.

L'histamine stimule les fibres lisses et provoque : la contraction de l'utérus, gravide ou non, de presque tous les animaux, le spasme des bronchioles, l'augmentation des mouvements péristaltiques ou même le spasme de l'estomac et de l'intestin, la contraction de la vessie, de la capsule splénique, et peut-être de la vésicule biliaire ; enfin c'est un myotique, probablement par action centrale.

L'histamine excite la sécrétion glandulaire : lacrymale, bronchiale, salivaire, pancréatique, et surtout gastrique. L'injection sous-cutanée de 0,5 milligramme d'histamine provoque la sécrétion gastrique. Il s'agit là d'une action à la fois quantitative et qualitative (concentration plus forte du suc gastrique en HCl et pepsine). Rappelons que cette épreuve gastrique (Carnot) fut longtemps la seule application de l'histamine en clinique.

Sur la circulation périphérique, l'histamine exerce une action très importante, résumée dans les trois règles suivantes (Dale et Richards) : 1. elle peut provoquer la dilatation ou le rétrécissement des vaisseaux ; 2. elle dilate les capillaires et contracte les artères et artérioles ; 3. la dilatation des capillaires est obtenue avec une dose d'histamine moindre que celle qui est nécessaire pour obtenir la vaso-constriction des artères et artérioles. Conséquence de cette vaso-dilatation, les parois des capillaires deviennent perméables au sérum sanguin.

Cette action vasculaire n'est pas identique chez tous les animaux ; les règles énoncées plus haut sont tirées de l'expérimentation chez le chat. Si les grosses artères et les coronaires répondent toujours par une contraction, chez les animaux comme chez l'homme, par contre les artérioles se dilatent chez le chien, le singe et l'homme. Cliniquement, aux doses thérapeutiques, cette action sur la circulation peut amener quelques troubles passagers (rougeur du visage, céphalée légère...), en même temps qu'une baisse de la tension artérielle, portant essentiellement sur la minima, plus importante chez les hypertendus et pouvant faire défaut chez les hypotendus et dans l'insuffisance cardiaque.

Telles sont les principales propriétés physiologiques de l'histamine qui, à côté des procédés chimiques que nous avons déjà envisagés, ont servi de base à des procédés biologiques de détection et de dosage de cette substance. Peut-être pourrait-on essayer de grouper toutes ces actions et, par analogie avec celles d'autres corps de rôle biologique mieux connu, les rapporter à l'influence de l'histamine sur le système nerveux autonome. Certains auteurs ont souligné récemment l'importance de l'histamine ou de substances voisines dans la transmission des incitations nerveuses. L'excitation de certaines fibres du système nerveux autonome provoquerait la libération terminale de ces substances qui, inversement, constitueraient les excitants électifs de ces fibres. Il faudrait ainsi distinguer, parmi les nerfs de la vie végétative, trois sortes de fibres : le sympathique proprement dit, libérant un médiateur adrénalinique ; le parasympathique, libérant un médiateur acétyl-cholinique ; et enfin des fibres empruntant les racines postérieures et semblant agir par un intermédiaire histaminique. Nous rap-

procherons de ce point de vue le fait que les poisons autonomes modifient, dans certains cas, l'action de l'histamine; ainsi l'adrénaline est l'antidote du choc histaminique, et l'injection d'histamine provoque une adrénalino-sécrétion.

D. *Histamine et pathologie.*

L'histamine, que l'on trouve normalement en quantité minime dans les tissus et organes, peut, sous l'influence de causes multiples et souvent mal connues, être présente dans l'organisme à des doses anormalement élevées et y déterminer des effets pathologiques. Ces causes se ramènent dans l'ensemble à trois principales : apport ou résorption anormaux, production anormale à l'intérieur des tissus, destruction ou élimination entravées, d'où accumulation.

Or l'histamine est un corps très toxique capable de provoquer des accidents de gravité variable, en particulier de réaliser un tableau d'intoxication générale connu sous le nom de choc histaminique. Ce choc se traduit par des manifestations identiques à celles du choc anaphylactique. Aussi certains auteurs n'ont pas manqué d'attribuer, dans les états d' « hypersensibilité », un rôle primordial à l'histamine ou tout au moins à des substances voisines (H substances). Cette théorie s'appuie sur un certain nombre de constatations, tant cliniques qu'expérimentales. Selon cette conception, l'histamine s'accumule pendant la période de sensibilisation dans les tissus où se déroulera le « drame en préparation » ; au moment du choc, elle y est détruite et certains auteurs considèrent cette destruction comme la cause de l'anaphylaxie. Sans entrer dans le détail, signalons que cette théorie a été fortement

critiquée et qu'on a apporté de nombreux faits et arguments en contradiction avec elle. Cependant l'emploi thérapeutique de l'histamine dans les phénomènes de choc a donné des résultats souvent remarquables.

On peut encore incriminer l'histamine dans la production d'états de choc de mécanismes divers : choc post-opératoire ; gangrène gazeuse, où l'histamine serait formée et résorbée au niveau du foyer gangréneux ; et surtout certains syndromes intestinaux qui se classeraient en deux grands groupes : a) les syndromes d'intoxication au cours d'affections intestinales avec lésions anatomiques de la muqueuse (fièvre typhoïde, dysenterie, certaines entérites, occlusion intestinale) ; b) des syndromes dépendant de l'ingestion d'aliments, surtout d'aliments riches en acides aminés, inoffensifs dans les conditions habituelles, mais devenant toxiques sous diverses influences. Au cours des intoxications alimentaires, il y aurait apport excessif ou fermentations excessives dans le tube digestif, et la barrière intestinale deviendrait insuffisante, même avec une muqueuse intacte. Au contraire, dans les maladies infectieuses intestinales, il faudrait attribuer un rôle à la fois aux troubles de la résorption, à la formation *in situ* dans la paroi intestinale (fièvre typhoïde) et à une destruction incomplète dans l'organisme par insuffisance de la barrière hépatique.

E. Emploi de l'histamine en thérapeutique.

Jusqu'à ces derniers temps, l'histamine, malgré quelques tentatives isolées, était peu employée en thérapeutique. Les travaux de Deutsch (1931) lui donnèrent un renouveau d'actualité.

C'est dans le traitement des algies que l'histamine trouve son indication majeure. Le point de départ des recherches qui amenèrent la découverte des propriétés antalgiques de l'histamine est intéressant à rappeler : les révulsifs provoquent au niveau de la peau une hyperhémie avec œdème, et cette réaction s'accompagne d'une action analgésique manifeste dans nombre de cas ; or l'histamine, en application cutanée (ionisation par exemple) détermine une réaction analogue connue sous le nom de triade de Lewis, que nous étudierons par la suite en détail, puisque ses modifications constituent le sujet de cette thèse ; d'où l'attribution par certains auteurs, à l'histamine ou à des corps voisins, des effets curatifs des révulsifs dans la douleur. De fait, l'histamine se montre efficace contre bon nombre d'algies. Cet effet semble lié à l'apparition de la triade réactionnelle. Les indications sont très étendues : rhumatisme musculaire aigu ou chronique, névralgies essentielles ou secondaires, arthralgies. En dehors des douleurs rhumatismales, on a pu obtenir de bons résultats dans les algies du zona, les entorses, le point de côté d'origine pleuro-pulmonaire même. Le mécanisme de l'action antalgique de l'histamine est encore inconnu. Il est probable que cette substance agit en modifiant le métabolisme tissulaire, en particulier dans les myalgies et les arthralgies.

Une indication plus récente, mais aussi plus discutée de l'histaminothérapie se pose à propos des maladies dites allergiques, telles la migraine, l'asthme, l'urticaire, l'œdème de Quincke. Des résultats intéressants ont été obtenus. On peut considérer que l'histamine réalise dans ces cas une sorte de vaccination contre les poussées histaminotoxiques auxquelles seraient dues les manifestations

d'hypersensibilité, selon la théorie que nous avons exposée plus haut.

Quant à l'emploi de l'histamine dans le traitement des ulcus, il est encore trop récent pour pouvoir être jugé. Les auteurs qui l'ont préconisé ont observé dans certains cas une sédation des douleurs et parfois la guérison anatomique des lésions ; dans les cas moins heureux, l'histamine aurait malgré tout une véritable action eutrophique générale.

Enfin l'histamine a pu être essayée dans diverses autres affections avec des résultats variables : dans les troubles de la circulation périphérique, en ophtalmologie dans le traitement du glaucome et des épisclérites, en obstétrique comme ocytocique pour compléter ou prolonger les effets de l'ergot et de la tyramine.

Telles sont, rapidement passées en revue, les principales applications thérapeutiques de l'histamine, dont beaucoup sont encore à l'étude et ne peuvent être considérées comme des indications formelles et définitives. Les contre-indications, trop souvent méconnues, ne sauraient être exposées ici dans le détail. Rappelons qu'elles sont soit d'ordre général : déséquilibre tensionnel, angineux, sujets hypersensibles, soit d'ordre particulier : rhumatismes infectieux aigus ou subaigus, douleurs inflammatoires, plaies infectées par exemple. D'où l'utilité d'un maniement éclairé de l'histamine, tant en ce qui concerne les doses à employer, que la conduite du traitement, le mode d'administration même. Il sera utile dans tous les cas de tâter la sensibilité du sujet.

Les modes d'application varieront en tenant compte de ces données, mais aussi de l'affection à traiter. Dans le traitement des douleurs, où l'efficacité de l'histamine semble liée à l'apparition de la

triade, les méthodes employées seront celles qui s'accompagnent d'une réaction cutanée : l'ionisation, les bains électriques, l'application après scarification, mais surtout les injections intra-dermiques, préconisées par notre Maître le Docteur Weissenbach et ses collaborateurs, qui, par leur simplicité, leur remarquable efficacité, constituent la méthode de choix, à laquelle est due la prodigieuse expansion de l'histaminothérapie des rhumatismes. Dans les maladies allergiques, c'est encore la voie intra-dermique qui semble donner les meilleurs résultats. Dans l'ulcère, les injections d'une solution très diluée, à dose progressivement croissante, sont faites dans le tissu cellulaire sous-cutané.

Ainsi l'histaminothérapie a pris récemment un développement considérable. Il est intéressant de constater que son action est surtout nette dans les affections que l'on groupait autrefois sous le nom de neuro-arthritisme, qui comprenait des manifestations aussi variées que certaines douleurs, certains troubles anaphylactiques, certaines réactions d'intolérance.

DEUXIÈME PARTIE

LA RÉACTION CUTANÉE LOCALE A L'HISTAMINE.

SES MODIFICATIONS PHYSIOLOGIQUES ET PATHOLOGIQUES

CHAPITRE PREMIER

RÉACTION CUTANÉE NORMALE

I

La réaction cutanée locale à l'histamine a été étudiée par un grand nombre d'auteurs, notamment par Eppinger et Gutmann (1), Sollman et Pilcher (2), Ebbecke (3), Spor (4), Schenk (5), Heubner (6), Lewis et Grant (7), Krogh (8), Roussy et Mosinger (9).

La méthode employée est variable suivant les auteurs :

— Lewis et Grant ponctionnent l'épiderme à travers une goutte de solution concentrée d'histamine déposée sur la peau.

— Ebbecke obtient la réaction par ionisation d'une solution d'histamine à 1 pour 2,000.

— Roussy et Mosinger emploient la méthode de la ponction à travers une goutte de solution à 1 pour 1.000, mais pensent que, pour pouvoir établir des comparaisons entre les réactions obtenues, il est nécessaire d'utiliser chaque fois la même quantité de substance active ; ils complètent donc ce procédé ou le remplacent par l'injection intra-dermique de un dixième de cm^3 de la même solution.

— Pour la même raison que ces derniers auteurs, c'est cette technique que nous avons adoptée ; nous nous servons d'une solution de bichlorhydrate d'histamine à 0,5 pour 1.000.

Quelle que soit la méthode utilisée, les résultats obtenus sont identiques. L'application cutanée d'histamine provoque une réaction locale connue sous le nom de TRIADE RÉACTIONNELLE de Lewis. Elle comprend en effet trois éléments :

a) une rougeur locale au point de piqure, plus ou moins étendue, apparaissant 10 à 20 secondes après l'injection ;

b) une réaction érythémateuse dite « réflexe », ou aréole rouge, de 3 à 7 cm. de diamètre, à limites irrégulières ; parfois même se produisent des taches érythémateuses aberrantes. L'aréole rouge peut s'étendre d'emblée au maximum, mais souvent progresse par bonds successifs ou progressivement et excentriquement (Roussy) ;

c) une boule d'œdème au lieu d'injection, apparaissant 2 à 3 minutes après l'injection, plus ou moins saillante et étendue. Sa forme est en général arrondie, mais elle pousse quelquefois des prolongements périphériques qui semblent suivre les voies lymphatiques.

Tels sont les trois éléments de cette triade classique, mais les belles recherches de Roussy et Mo-

singer ont conduit ces auteurs à décrire un quatrième élément : c'est, au voisinage de l'aréole, l'apparition parfois de nombreuses taches anémiques, pouvant se fusionner en un anneau qui entoure la zone érythémateuse. Nous verrons que ces taches apparaissent surtout dans des conditions pathologiques.

La réaction histaminique s'accompagne souvent d'une sensation de démangeaison locale, de l'augmentation de la sensibilité douloureuse à la pointe aiguë (Deutsch), d'une diminution de la sensibilité au froid. L'action sur la sensibilité superficielle ne se borne pas à ces modifications ; mais l'application cutanée d'histamine est douée d'un effet antalgique d'un intérêt thérapeutique de premier plan. Cet effet paraît lié à l'apparition de la triade réactionnelle : la friction de la peau à l'aide d'une solution d'histamine ne provoque jamais de réaction locale, mais est incapable d'amener la moindre diminution de la douleur ; il en est de même des injections sous-cutanées et intra-musculaires qui, ne déterminant pas la triade, sont en général inefficaces contre les algies. La voie cutanée (ionisation, bains électriques, injections intra-dermiques, frictions après scarifications) fait apparaître la triade et agit contre la douleur. L'effet calmant dure de 6 à 10 heures environ ; son mécanisme est presque complètement inconnu ; la sensibilité objective de la peau reste conservée.

Sous l'influence de l'histamine, se produit une augmentation de la circulation locale, constatée par Carrier (10) en 1922. Schenk, par capillaroscopie, trouve que les capillaires deviennent plus gros et plus nombreux. Bettmann (11), en 1932, constate les faits suivants : — augmentation du courant sanguin dans les petits vaisseaux, au capillaroscope ;

— dilatation et néo-formation de capillaires, surtout dans la zone périphérique de l'érythème réflexe ; — augmentation de la transsudation intercellulaire, à l'œil nu et au microscope ; — augmentation de la vitesse de résorption des infiltrations ; — pénétration plus profonde des substances ajoutées à l'histamine (iode par exemple), par ionisation.

En même temps, la température de la peau subit une élévation notable et de durée plus longue qu'avec toute autre méthode de physiothérapie ; Bettmann donne les chiffres suivants :

	Lumière rouge	Diathermie	Histamine
Avant	30°6	30°6	30°6
Immédiatement après	35°9	39°7	30°9
2 heures 30 après ..	30°4	30°2	33°6

Guy Laroche et ses collaborateurs (12) ont récemment attiré l'attention sur l'importance de cet élément thermique dans la réaction cutanée à l'histamine. Ils étudient la température locale au moyen du thermomètre électrique. Une goutte de solution à 1 pour 2.000 d'histamine dans l'eau salée isotonique est injectée par voie intra-dermique dans la région inter-scapulaire inférieure. Des mesures faites au niveau de la zone symétrique permettent le contrôle. La température cutanée est prise toutes les 2 ou 3 minutes, puis toutes les 5 minutes. Souvent une baisse de température pouvant atteindre un degré se produit au début, puis, dans les minutes qui suivent, la température s'élève, dépassant le niveau initial de 1°5 à 2°5 en moyenne, parfois moins ou plus, sans toutefois sortir jamais des limites comprises entre 0 et 5°. La courbe atteint son maximum en un temps variable, demeure station-

naire pendant une durée plus ou moins longue, puis redescend progressivement au chiffre initial. Les cuti-réactions donnent parfois une élévation moindre que les intra-dermiques.

II

Les éléments de la triade de Lewis reconnaissent un mécanisme propre à chacun d'eux et dont l'étude est d'un intérêt capital pour l'interprétation des modifications observées dans les différents états physiologiques et pathologiques. Il est donc regrettable que la connaissance de ce mécanisme soit restée jusqu'à présent bien imparfaite, notamment en ce qui concerne l'érythème réflexe, au sujet duquel diverses théories s'affrontent sans qu'aucune conclusion ait pu intervenir.

A. — *La Rougeur Locale* est due, selon la conception classique, à la réaction vasculaire *directe* des petits vaisseaux cutanés au contact de l'histamine. Pour Lewis, il faut entendre par petits vaisseaux les artérioles terminales, les capillaires, les petites veines collectrices, les vaisseaux du plexus nerveux sous-papillaire. Il n'y a pas d'intervention du système nerveux dans cet élément de la triade : la rougeur locale ne disparaît pas en effet après action de la novocaïne et persiste dans les territoires éternés ; bien plus, dans les régions anesthésiques, elle est accentuée, ce qui tend à montrer que le système nerveux exerce à l'état normal une action continue sur le calibre des petits vaisseaux cutanés.

Au cours de nos observations personnelles, nous avons pu remarquer que, chez les sujets normaux en particulier, la rougeur n'apparaissait pas d'une façon constante. D'autre part, il nous a sem-

blé possible, dans certains des cas où elle était visible, de la rapporter aux lésions capillaires provoquées par le léger traumatisme de la piqure.

B. — *L'Erythème Réflexe* est dû lui aussi à l'action vasculaire de l'histamine. Mais il ne s'agit plus d'une action vasculaire directe ; un facteur nerveux interviendrait ici. Roussy et Mosinger donnent comme preuves de cette intervention, la brusquerie d'apparition de l'érythème, son extension parfois par bonds successifs, l'impossibilité de le produire dans un territoire cutané anesthésié à la novocaïne, son absence dans certaines affections nerveuses. Ces auteurs pensent que ces faits plaident contre la théorie défendue par Demoor (13), conception purement humorale des réactions vasculaires locales. Cependant, l'érythème possède une autonomie relative : il persiste immédiatement après section du nerf mixte innervant la région explorée ; il ne disparaît qu'après dégénérescence du nerf.

Si l'on admet que l'érythème réflexe est dû à l'intervention d'un facteur nerveux, encore faut-il se demander quelle est la nature des fibres nerveuses en cause. Plusieurs hypothèses ont été formulées ici ; le problème est d'ailleurs identique pour toutes les réactions vasculaires locales.

On a pu invoquer le rôle des fibres sensibles dans la production de l'érythème. Cette hypothèse se basait sur les expériences de Goltz (14) et Stricker (15) : l'excitation du bout périphérique du sciatique sectionné produit une vaso-dilatation au niveau de la patte correspondante avec augmentation de la chaleur locale. Chez l'homme, Foerster (16) put observer les mêmes phénomènes par irritation du bout périphérique d'une racine postérieure au

cours d'une laminectomie. Outre ces expériences, certains faits semblent concorder avec la théorie sensitive : l'érythème est constamment aboli dans les zones anesthésiques par lésion nerveuse périphérique ; lorsqu'on pratique une réaction au voisinage d'une région anesthésique, en territoire sain, l'érythème s'arrête nettement à la limite de cette région. Les fibres sensibles en jeu appartiendraient soit à la sensibilité douloureuse (Krogh), soit à la sensibilité prurigineuse (Lewis). Mais si les troubles sensitifs et les modifications de l'érythème semblent concomitants dans nombre de syndromes sensitifs, le prurit paraît appartenir à la sensibilité sympathique (Roussy et Mosinger).

Roussy et Mosinger pensent que les fibres en jeu sont d'origine végétative. La rougeur cutanée en effet subit, dans certaines lésions centrales, des modifications parallèles à celles d'autres phénomènes sympathiques ; dans tous ces cas, elle ne suit jamais l'évolution des troubles cérébro-spinaux. Le rôle des centres végétatifs encéphaliques serait confirmé par la modification ou l'abolition de l'érythème au cours de lésions centrales. Nous avons vu d'autre part que, dans certains cas, la réaction histaminique locale s'accompagnait de taches ou d'un anneau de vaso-constriction entourant l'aréole rouge ; de plus, chez les sujets normaux qui ne présentent pas cette réaction anémique, les auteurs précités ont pu, à la pointe mousse ou aiguë, faire apparaître au voisinage de l'érythème une raie blanche réflexe, empiétant parfois sur la zone érythémateuse ; cette raie vaso-motrice pourrait également être obtenue au niveau même de l'aréole. Ces constatations, qui montrent bien que l'érythème réflexe est un phénomène actif et non paralytique, ont amené Roussy et Mosinger à admettre que la réac-

tion vasculaire à l'histamine est une réaction amphotonique locale ; ce caractère amphotonique serait en faveur de la nature végétative de la réaction. Enfin les mêmes auteurs ne voient pas, dans le fait que l'érythème respecte les zones anesthésiques, une preuve suffisante de l'intervention des fibres sensibles ; on peut en effet admettre que les nerfs vaso-dilatateurs présentent le même mode de distribution que les fibres sensibles.

L'hypothèse de l'origine végétative de l'érythème réflexe concorde avec les théories récentes sur la transmission chimique de l'influx nerveux (17). Ces théories, que nous avons eu l'occasion de mentionner plus haut, ont pour point de départ les expériences de O. Loewi (1921), qui aboutirent à l'attribution de la transmission des incitations nerveuses à trois amines biologiques ; il s'agit de l'acétyl-choline, d'une amine phénolique voisine de l'adrénaline ou identique à cette hormone, en enfin d'une substance se rapprochant de l'histamine. Ces substances seraient libérées par l'extrémité du nerf excité ; inversement elles constitueraient les excitants électifs de ces nerfs. Il faudrait donc distinguer parmi les nerfs de la vie végétative trois sortes de fibres répondant respectivement à ces substances : fibres parasympathiques, fibres sympathiques proprement dites, fibres histaminergiques (18). Ainsi les fibres nerveuses qui interviendraient dans le mécanisme de l'érythème réflexe pourraient être ces dernières. La transmission chimique de l'influx nerveux est un phénomène tissulaire local qui ne suppose aucune diffusion du médiateur dans les humeurs, ce qui va à l'encontre de la théorie humorale, citée plus haut, de Demoor.

Nous rapprocherons de cette hypothèse celle formulée par Lewis, selon laquelle il existerait des

fibres sensibles spéciales excitables seulement par l'histamine ou des H.-substances. Les terminaisons périphériques de ces neurones seraient indépendantes.

Entre ces différentes hypothèses, il n'est pas permis actuellement de conclure. De même, en ce qui concerne le trajet de l'influx nerveux et la disposition des fibres qui interviennent, diverses théories ont été élaborées.

Il ne saurait s'agir d'un réflexe médullaire, car l'érythème persiste durant la période qui suit immédiatement la section du nerf mixte, avant la dégénérescence des fibres nerveuses. Si l'on admet le rôle des fibres sensibles, on peut penser que le courant nerveux suit, dans ces fibres, la voie antidromique, puisqu'il serait centrifuge dans les fibres normalement centripètes. Lewis et Krogh adoptent, pour leur part, l'hypothèse d'un réflexe d'axone, soit pré-ganglionnaire [Bardy (19)], soit post-ganglionnaire [Bruce (20)]. Cette opinion est appuyée par l'existence de filets vasculaires myéliniques décrits par Woollhard (21) : les nerfs sensitifs se divisent au niveau de la peau ; une branche va dans l'organe sensitif terminal (collatéral sensitif), l'autre aux artères et artérioles (collatéral artériel). Ainsi l'histamine introduite dans la peau irriterait les terminaisons sensibles, et cette irritation faisant retour par le collatéral artériel produirait la vaso-dilatation. Pour Dale (22), l'irritation cutanée suit bien la voie du réflexe d'axone, mais elle provoque en arrivant aux artérioles la libération d'acétyl-choline à laquelle serait due la vaso-dilatation.

On a pensé également que l'érythème pourrait être dû à un mécanisme nerveux local. Il s'agirait d'un réflexe ganglionnaire périphérique avec intervention des centres intra-muraux décrits par Leri-

che et Fontaine (23). Mais Roussy et Mosinger opposent à cette théorie la disparition de l'érythème après dégénérescence des nerfs cutanés. Ces auteurs pensent d'ailleurs que toutes les hypothèses précédentes sont également sujettes à critique ; il leur semble impossible de se prononcer définitivement sur le mécanisme des réactions érythémateuses locales. Cependant un fait leur paraît en faveur de l'existence dans la peau d'un réseau végétatif continu qui serait responsable de la réaction ; c'est l'extensibilité de la réaction érythémateuse ; l'excitation des mêmes terminaisons nerveuses détermine en effet, suivant les circonstances, une réaction de plus en plus étendue.

Enfin, on peut admettre que l'influx nerveux suit les fibres végétatives histaminergiques, dont nous avons parlé précédemment. Ces fibres qui empruntent les racines postérieures sont vraisemblablement différentes des fibres sensitives : il s'agirait de fibres minces, faiblement myélinisées et uniquement centrifuges. L'influx nerveux n'y suivrait donc pas la voie antidromique. Il est possible que l'irritation déterminée par l'injection histaminique prenne ici la voie du réflexe d'axone.

En conclusion, il faut bien reconnaître qu'en ce qui concerne le mécanisme de l'érythème dit « réflexe », rien n'est encore actuellement prouvé. Nous ne trouvons qu'un certain nombre d'interprétations intéressantes et souvent ingénieuses qui, si elles expliquent quelques faits, laissent bien d'autres points de la question dans l'ombre. Aucune solution satisfaisante n'a pu être donnée, jusqu'à ce jour, à ce problème.

C. — *La Boule d'Œdème*, troisième élément de la triade, semble bien due à une augmentation de la perméabilité capillaire, avec extravasation de liquide œdémateux. Celui-ci en effet contient 70 à 80 % des albumines totales de la même quantité de sérum sanguin (Lewis). Cette augmentation de la perméabilité capillaire est en partie indépendante du degré de vaso-dilatation : l'œdème n'est pas empêché par la vaso-constriction adrénalinique ; mais il ne se produit pas si la pression capillaire est supprimée [Torök (24)]. Roussy et Mosinger, soumettant le bras à une pression supérieure à la tension artérielle maxima, constatent, en même temps que la disparition de toute réaction oscillographique au niveau de l'avant-bras, la non-apparition de l'œdème, ce qui prouve bien que celui-ci est dû principalement à des modifications de la perméabilité capillaire, et non à des modifications cellulaires.

Quant aux *Taches Anémiques*, ou à l'anneau anémique, ils sont dus à un phénomène de vaso-constriction constatable également, quand cette réaction ne s'extériorise pas, par l'apparition, par le procédé de la pointe aiguë ou de la pointe mousse, d'une raie blanche vaso-motrice dans le voisinage de l'érythème histaminique. Ce phénomène ne semble pas provoqué, pour Roussy et Mosinger, par un « balancement circulatoire », car son intensité n'est nullement proportionnelle à celle de l'aréole ; il peut se faire que la réaction anémique soit plus étendue que l'aréole rouge, sur laquelle elle empiète progressivement.

En résumé, chacun des éléments constitutifs de la triade réactionnelle de Lewis reconnaît un mécanisme pathogénique propre. Elle témoigne du

pouvoir réactionnel des vaisseaux, de l'état du système nerveux vaso-moteur périphérique et de la perméabilité capillaire. L'étude de la réaction cutanée locale à l'histamine permet donc d'apprécier le fonctionnement du système vaso-moteur périphérique et fournit une foule de données dont l'intérêt théorique et pratique mérite de retenir l'attention.

III

Mais ce mode de réaction de la peau est-il particulier à l'histamine ? Il semble bien au contraire que la triade de Lewis soit le mode réactionnel typique de la peau humaine aux irritations extérieures : le frottement, le pincement, le massage, l'électricité, les agents chimiques (alcalis, acides, nitrate d'argent, iode...), les actions thermiques, peuvent provoquer au niveau de la peau la rougeur locale, l'érythème et l'œdème.

Feldberg et Schilf (25) ont établi un parallèle entre les réactions cutanées à l'histamine et aux irritations locales. Dans les deux cas : — les éléments de la triade apparaissent ou disparaissent dans le même ordre ; — la rougeur locale se propage peu à peu ; — l'érythème réflexe n'existe plus après dégénérescence des nerfs sensitifs ; — la suppression de la circulation sanguine empêche l'œdème de se produire et il n'y a pas non plus production d'œdème si on renouvelle l'injection d'histamine ou l'irritation au même endroit, après rétablissement de la circulation ; — enfin, quand la circulation locale est supprimée après l'apparition de la réaction cutanée, la rougeur locale et l'érythème réflexe persistent dans les deux cas. Par application d'une

pince chirurgicale sur la peau, Goldscheider (26) produit l'analgésie, cette action étant liée à l'apparition de la triade réactionnelle.

Les phénomènes généraux déterminés par l'injection d'histamine peuvent être reproduits par une excitation cutanée suffisamment intense. Lewis et Harmer (27) provoquent par irritation prolongée de la peau les effets généraux de l'histamine (rougeur de la face, bouffées de chaleur, diminution légère de la tension artérielle) chez des sujets à sensibilité cutanée augmentée. Fiessinger et Gajdos (28) ont pu observer une hypersécrétion gastrique très nette après révulsion énergique par cataplasme sinapisé.

Aussi a-t-on pu penser que les réactions cutanées déterminées par les agents extérieurs étaient dues à la formation au niveau de la peau, sinon d'histamine elle-même, du moins de corps voisins, d'H.-substances. Ce sont ces considérations qui ont amené Deutsch à essayer l'histaminothérapie dans le traitement de la douleur : supposant que les révulsifs agissaient en libérant localement de l'histamine, Deutsch employa cette substance dans les affections douloureuses habituellement améliorées par les révulsifs, et obtint d'excellents résultats.

Toutefois, d'après Roussy et Mosinger, la réponse de la peau aux excitations mécaniques n'est pas toujours comparable à la réaction histaminique pratiquée chez le même sujet, notamment chez des urticariens, dans certains cas de névrites périphériques ou d'affections nerveuses centrales.

Par ailleurs, Aimes et Cayla (29) se sont efforcés de montrer les différences qui existent entre l'érythème histaminique et l'érythème photo-chimique : l'érythème histaminique dure 2 à 4 heures, exceptionnellement 8 heures ; l'érythème solaire reste à son maximum pendant douze heures et ne

commence à s'atténuer qu'à la vingt-quatrième à quarante-huitième heure. Si l'histamine intervient dans l'érythème actinique, elle ne semble donc pas être seule. Aimes et Cayla ont supposé qu'il pouvait y avoir formation de produits d'hydrolyse des protéines cutanées. Cependant, avec la peptone de Witte associée à l'histamine, ils ont obtenu une augmentation de la surface érythémateuse, mais la durée de l'érythème fut plutôt diminuée.

CHAPITRE II

MODIFICATIONS PHYSIOLOGIQUES DE LA RÉACTION CUTANÉE LOCALE A L'HISTAMINE

D'une manière générale, on peut dire que les modifications de la réaction cutanée locale à l'histamine intéressent, isolément ou simultanément, les différents éléments constitutifs de la triade : la rougeur locale, plus ou moins marquée, l'érythème réflexe, qui peut varier suivant son étendue, son intensité, sa rapidité d'apparition, la boule d'œdème enfin qui peut être plus ou moins étendue et volumineuse, disparaître avec une rapidité variable, parfois faire défaut. Ces remarques s'appliquent aussi bien aux variations physiologiques qu'aux modifications expérimentales ou pathologiques.

Avant d'étudier les modifications physiologiques de la réaction cutanée locale à l'histamine, il nous faut tout d'abord insister sur un point dont nous avons eu l'occasion de signaler incidemment l'importance : c'est la variabilité de la réaction obtenue suivant la technique adoptée. Aimes et Cayla (29) attirent l'attention sur le fait que, si la concentration de la solution injectée peut varier dans une assez forte mesure sans entraîner de modifications appréciables de l'érythème, il n'en est pas de même lorsqu'il s'agit de la quantité de solution employée. Ces auteurs injectent en intra-dermiques

un vingtième de cm^3 de solutions à 0,5 gr., 1 gr. et 2 gr. d'histamine par litre : la concentration de la solution a peu d'influence sur la surface et la durée de l'érythème. Au contraire, lorsqu'ils comparent les réactions obtenues en injectant respectivement un dixième et un vingtième de cm^3 d'une même solution, dans des régions symétriques, ils constatent que la surface de l'érythème varie dans le même sens que la quantité injectée : la surface de la zone érythémateuse est de 44 cm^2 pour un vingtième de cm^3 , et de 63 cm^2 pour un dixième de cm^3 . Roussy et Mosinger (9) ont pu remarquer que, lorsqu'ils faisaient une injection intra-dermique lente d'histamine au même point, l'érythème s'étendait régulièrement et excentriquement, sans à-coup, au fur et à mesure qu'ils poussaient l'injection. Enfin Guy Laroche et ses collaborateurs (12) ont vérifié que l'élévation thermique est parfois moindre lorsqu'on applique l'histamine par cutiréaction, que lorsqu'on l'introduit par voie intra-dermique. Ceci nous amène à la conclusion que nous avons déjà formulée plus haut : il est indispensable, si l'on veut obtenir des réactions comparables, de s'en tenir à une technique identique pour toutes les expérimentations ; il sera toujours utile de pratiquer une injection-témoin, soit sur la région symétrique, soit, lorsqu'il s'agira d'étudier les variations individuelles, sur plusieurs sujets, au même point.

C'est peut-être faute de s'être conformé à ces principes que l'on a pu prétendre que, chez le même individu, une injection d'histamine faite à la même place pouvait donner des réactions variables, à quelques heures d'intervalle. Il nous a semblé au contraire qu'en l'absence d'intervention de facteurs pathologiques, la réaction histaminique était iden-

tique à elle-même, chez le même individu, et que, si elle se montrait sujette parfois à quelques variations, c'était surtout lorsqu'il s'agissait de sujets nerveux, en état de déséquilibre vago-sympathique. Roussy et Mosinger pensent que, si parfois la réaction histaminique est plus ou moins intense chez le même individu à des heures différentes, du moins son étendue demeure peu variable. Dicker (36) constate que la surface de l'érythème est variable d'un sujet à l'autre mais, chez le même individu, elle conserve, lors des divers examens, une constance assez satisfaisante.

Lorsqu'il s'agit du siège de l'injection, les modifications rencontrées sont plus nettes, plus précises. Les différents auteurs, et nous-même, sont d'accord pour reconnaître que :

— la réaction se montre plus intense aux parties non découvertes (face antérieure du bras et de l'avant-bras, face antérieure des cuisses) qu'au niveau des régions découvertes ;

— aux extrémités (mains, pieds), la réaction est souvent diminuée ; l'élévation de la température locale y est moindre également (12) ;

— aux mains, cou-de-pied, face antérieure de la jambe, toutes parties recouvrant des saillies osseuses, la réaction est beaucoup moins intense et tardive (Roussy et Mosinger) ;

— au tronc, l'érythème prend souvent une forme allongée transversalement, alors qu'aux membres, il se montre plutôt arrondi ou étiré dans l'axe (Roussy et Mosinger).

La réaction varie également suivant la position du membre sur lequel on opère, par suite de modifications des pressions artérielle et veineuse

(Roussy), ou de modifications de la tension capillaire [Torök (24)] :

— lorsque le membre est élevé verticalement, la réaction est moins forte, souvent accompagnée d'une réaction anémique ;

— lorsque le membre est horizontal, pas de réaction anémique ;

— lorsque le membre est abaissé, la triade devient plus nette.

M. et Mme Erlanger (30) ont pratiqué l'ionisation à l'histamine au niveau de la conjonctive dans un but thérapeutique. Ils ont ainsi provoqué une hyperhémie importante, telle qu'on ne peut l'obtenir avec aucune autre substance médicamenteuse, par dilatation des petits et moyens vaisseaux ; en même temps se produit un œdème considérable. L'hyperhémie conjonctivale dure 3 à 8 heures.

La réaction histaminique est variable enfin suivant certains facteurs constitutionnels :

— chez les blonds, on observe une réaction généralement plus forte ;

— chez les bruns, la réaction est au contraire diminuée ;

— chez le vieillard, elle se montre plus paresseuse ;

— Dicker (31), expérimentant sur 90 individus normaux, dont 25 enfants de 3 à 18 ans, obtient un érythème variant de 10 à 56 cm², soit en moyenne de 25 cm². Pour lui, chez l'enfant, le pouvoir de dilatation capillaire est comparable à celui de l'adulte : la moyenne de la surface de l'érythème histaminique est la même chez l'adulte et chez l'enfant.

Il serait intéressant d'étudier la réaction histaminique dans les différentes races humaines. Nous n'avons pas connaissance qu'aucun travail ait été effectué jusqu'ici à ce sujet. Pour notre part, nous avons eu l'occasion, dans le service de notre Maître, le Docteur Weissenbach, d'étudier la réaction chez un noir, originaire du Sénégal, dont nous rapportons ici l'observation.

OBSERVATION I

Le nommé X..., sujet noir, originaire du Sénégal, en France depuis dix-huit mois, consent à recevoir au niveau de la face externe de la région deltoïdienne droite une injection intradermique de 1/10 de cm³ d'une solution d'Histamine à 0,5 pour mille.

La triade de Lewis est réduite à un seul signe : la boule d'œdème. Les téguments à son niveau sont de teinte plus pâle que dans la région avoisinante ; le diamètre et la profondeur des pores cutanés sont augmentés. La zone érythémateuse n'est visible en aucune façon. La température de la peau, appréciée au palper, est nettement augmentée par rapport à la région symétrique.

L'extension de la boule d'œdème paraît être légèrement plus lente que chez les sujets de race blanche. Au bout de quarante minutes, elle commence à se résorber ; la peau à son niveau s'assouplit.

Ces variations raciales seraient intéressantes à approfondir. Nous n'avons malheureusement pas eu l'occasion de pousser plus loin nos investigations.

Jausion (39) a pu étudier la réaction cutanée locale à l'histamine chez des Arabes atteints de diverses affections, mais il se place surtout du point de vue pathologique, comme nous le verrons plus loin. De ses travaux, il conclut que la réaction his-

taminique ne présente pas, chez les pigmentés ethniques, de modifications importantes et que l'œdème en particulier n'est pas inversement proportionnel, chez ces sujets, à la hauteur du teint.

Telles sont les principales modifications physiologiques de la réaction cutanée locale à l'histamine. Leur interprétation est difficile. Les variations suivant le siège sont dues vraisemblablement aux différences d'innervation et d'irrigation cutanées locales, tant en ce qui concerne la richesse en éléments nerveux et vasculaires qu'au point de vue de la disposition de ces éléments. D'autre part la texture cutanée, plus ou moins serrée suivant la région, a certainement son importance, notamment dans les variations de l'intensité de la réaction œdémateuse. Quant aux modifications constitutionnelles, elles relèvent probablement de causes analogues. Chez notre sujet noir, il est vraisemblable que la réaction érythémateuse a été masquée par la pigmentation naturelle des téguments : la réaction vasculaire existait cependant, traduite par l'élévation appréciable de la température locale.

CHAPITRE III

MODIFICATIONS EXPÉRIMENTALES DE LA RÉACTION CUTANÉE LOCALE A L'HISTAMINE

Les diverses théories qui tentent d'expliquer le mécanisme de la triade de Lewis s'appuient sur un certain nombre d'expérimentations que nous avons citées ou notées au passage. Nous allons maintenant revenir sur les modifications expérimentales de la réaction cutanée locale à l'histamine. Certaines d'entre elles ont déjà été mentionnées plus haut, mais notre intention est de grouper ici toutes les variations que l'on peut faire subir à la réaction histaminique suivant les conditions d'expérience.

La modification artificielle de la circulation locale influe notablement sur les éléments de la triade. Roussy et Mosinger (9) ont étudié d'une manière très complète les variations comparées de l'oscillogramme et de la réaction histaminique dans les réflexes artériels provoqués :

1° Dans l'épreuve du bain chaud, l'indice oscillométrique augmente, l'érythème histaminique est plus accentué ; si le bain est trop chaud ou trop prolongé, il se produit un érythème spontané sur lequel l'histamine ne donne généralement plus d'érythème. Lorsque, inversement, 10 minutes après une injection d'histamine, on donne un bain chaud (30 à 35°) durant vingt secondes, l'érythème

histaminique est plus foncé, son étendue restant inchangée; si, après sa disparition, on fait une nouvelle injection, l'étendue de l'aréole rouge peut être augmentée.

2° Dans l'épreuve du bain froid (10°), l'indice oscillométrique baisse; l'érythème diminue, mais en intensité seulement.

3° Lorsqu'on abaisse ou élève le bras, les modifications de l'indice oscillométrique et de l'érythème sont parallèles.

4° Lorsqu'on exerce au niveau du bras une striction supérieure à la tension artérielle maxima, l'indice oscillométrique est nul au niveau de l'avant-bras: l'injection d'histamine ne donne alors ni érythème, ni œdème; la réaction vasculaire locale est seule visible sous forme d'une petite tache bleuâtre.

— De ces quatre expériences, on peut conclure que l'intensité de l'érythème semble dépendre pour une large part de l'apport du sang par les artères.

5° Roussy et Mosinger étudient ensuite les variations de la réaction lorsqu'on décomprime progressivement le bras chez une femme hypertendue (20/10). Cette décompression progressive amène une baisse de l'indice oscillométrique à l'avant-bras (7 avant, 3 après enlèvement du brassard), donc une vaso-constriction artérielle marquée. Au cours de cette décompression, la réaction cutanée à l'histamine présente les modifications suivantes:

De 19 à 14 : œdème = 0; érythème = 0.

13 : l'érythème tranche nettement sur la teinte violacée des téguments; maximum d'étendue en 7 minutes; 7 cm. de diamètre (antérieurement 3 cm. 7); taches aberrantes importantes.

De 13 à 10 : même réaction que la précédente : même degré d'extension, même teinte.

Après ablation du manchon brachial et disparition de la rougeur cutanée : érythème plus foncé, de même étendue que précédemment.

6° Après injection intra-veineuse d'adrénaline ou d'extrait post-hypophysaire, l'indice oscillométrique peut augmenter, alors que l'œdème et l'érythème histaminique sont parfois diminués d'intensité.

En résumé, dans les réflexes artériels provoqués, l'oscillogramme et la réaction histaminique subissent des modifications analogues, mais non rigoureusement parallèles. Il y a souvent dissociation nette entre le tonus artériel et le tonus vasculaire cutané. De toute façon, l'étude comparative de l'indice oscillométrique et de la réaction à l'histamine met en évidence l'indépendance relative des facteurs qui régissent la vaso-motricité artérielle et la vaso-motricité des capillaires cutanés. Du point de vue pratique, l'érythème histaminique ne renseigne donc que d'une façon imprécise sur le fonctionnement artériel (Roussy et Mosinger).

En agissant sur la circulation locale, on peut encore constater les phénomènes suivants :

a) Si, après l'injection d'histamine, on interrompt le courant sanguin, l'aréole persiste jusqu'à ce qu'on le rétablisse.

b) L'arrêt de la circulation au niveau d'un membre empêche l'apparition de la boule d'œdème et semble de plus créer un état réfractaire de la peau à l'œdème puisque, après rétablissement de la circulation, une nouvelle injection d'histamine ne produit plus la boule d'œdème.

D'ailleurs, comme l'ont montré Roussy et Mosinger d'une façon remarquable, l'état vaso-moteur antérieur de la peau influe considérablement sur la réaction cutanée locale à l'histamine. Ces auteurs ont étudié les modifications de la réaction histaminique successivement au niveau d'une réaction inflammatoire, de la raie vaso-motrice à la pointe aiguë ou mousse, sur la peau irradiée et au niveau de taches anémiques :

1° La réaction inflammatoire fut réalisée par application sur la peau d'une goutte d'acide azotique. Le test à l'histamine, pratiqué le lendemain sur la zone nécrotique, donne un érythème réflexe de 0 cm. 9 (alors que sur la zone symétrique il était de 2 cm. 2) et pas d'œdème.

— Quarante-huit heures après l'application d'acide azotique, le test est pratiqué sur le chorion mis à nu, mais qui ne saigne pas. L'érythème est aussi peu marqué que la veille ; il se produit une exsudation abondante de sérosité. Quarante minutes après l'injection, l'aréole a disparu, faisant place à une rougeur péri-lésionnelle de deux millimètres.

— Au fur et à mesure de la cicatrisation, l'érythème devient de moins en moins important, et la rougeur péri-lésionnelle s'étend un peu : quatre millimètres.

2° Au niveau de la raie vaso-motrice à la pointe mousse, l'œdème et l'érythème sont constants. Mais l'érythème est moins étendu que normalement, surtout lorsqu'il existe deux raies blanches réflexes.

— A la pointe aiguë, l'injection d'histamine pratiquée sur la raie rouge donne la réaction habituelle.

3° La radiothérapie influence la réaction his-

taminique d'une façon tellement variable qu'il est impossible de tirer aucune conclusion.

4° Au niveau des taches anémiques qui parfois entourent la réaction érythémateuse histaminique, une nouvelle injection d'histamine donne une rougeur locale, un œdème au point de piqûre, un érythème entourant la zone anémique centrale.

— Au niveau des taches de Bier, sur les membres où la circulation a été artificiellement arrêtée, se produit le même phénomène.

— La piqûre de l'épiderme à travers une goutte de solution d'adrénaline provoque l'apparition d'une tache anémique de 0 cm. 5 à 1 cm., presque constamment entourée d'une zone érythémateuse plus ou moins étendue. Si, au centre de la plaque anémique, on fait une injection d'histamine, il se produit une rougeur locale, parfois de l'œdème. La tache anémique centrale ne disparaît pas ; la réaction érythémateuse réflexe se produit autour d'elle, intensifiant la rougeur adrénalinique.

L'étude des modifications de la réaction cutanée locale à l'histamine au niveau des taches anémiques présente un autre intérêt encore. Elle permet en effet de constater l'extensibilité possible de l'érythème dans certaines conditions. Roussy et Mosinger, après une épreuve à l'histamine qui a donné un érythème de 3 cm. de diamètre, produisent à ce niveau, après la fin de la réaction une tache anémique de 1 cm. 5 ; une deuxième injection d'histamine au centre de cette tache laisse persister la pâleur, mais produit un érythème péri-anémique de diamètre notablement supérieur au premier ; une nouvelle injection d'adrénaline élargit la zone anémique centrale ; une troisième injection d'histamine reporte l'érythème encore plus loin que pré-

cédemment, et ainsi de suite. De même, l'injection d'histamine au centre d'une tache anémique donne un érythème péri-anémique dont le diamètre externe est de beaucoup supérieur à celui de l'aréole rouge dans la zone symétrique. Donc, l'excitation des mêmes terminaisons nerveuses peut provoquer une réaction plus ou moins étendue ; les auteurs précités voient dans ce fait un argument en faveur de l'existence d'un réseau continu de fibres nerveuses au niveau de la peau (cf. plus haut : étude du mécanisme de la triade de Lewis).

On peut également classer parmi les modifications apportées à la réaction cutanée locale à l'histamine par l'état vaso-moteur antérieur, celles que l'on observe au niveau de la cuti-réaction à la tuberculine. Roussy et Mosinger pratiquent une cuti-réaction à la tuberculine qui détermine une réaction triple immédiate (rougeur, érythème, œdème), disparaissant en trois heures. De la quatrième à la dixième heure, l'histamine donne, au niveau de la scarification, une réaction identique à celle qu'avait donnée la tuberculine : pas de boule d'œdème *circoscrite*, érythème de 3 cm. 5 de diamètre ; dans la région symétrique, l'histamine détermine une *boule d'œdème* et un érythème moins important. La réaction spécifique débute à la dixième heure, le maximum se produisant le deuxième jour : rougeur, infiltration marquée. A partir de ce moment, l'histamine donne la même élévation massive de l'infiltration et seulement un faible accroissement de la rougeur. Le seizième jour, l'érythème provoqué par l'injection d'histamine sur la réaction tuberculinique est moins étendu que dans la région symétrique. Au dix-septième jour, l'infiltration tuberculinique a disparu ; l'histamine donne une papule localisée. Le vingt-deuxième jour, la rou-

geur tuberculinique a également disparu ; sur le territoire desquamé, l'histamine produit une boule d'œdème localisée et un érythème identique à celui du seizième jour qui, au bout d'une heure, se circonscrit dans la zone occupée par la rougeur tuberculinique ; cet érythème persiste vingt-quatre heures, alors que, dans la zone symétrique, il disparaît en quarante minutes. Les jours suivants, on constate le même phénomène. Pendant toute la durée de cette expérience, l'histamine n'a jamais donné de réaction, au voisinage de la réaction tuberculinique.

Ainsi, la réaction histaminique au niveau de la cuti-réaction à la tuberculine présente des modifications particulièrement nettes et qui portent tant sur l'érythème que sur l'œdème. Réciproquement, l'histamine peut influencer la réaction tuberculinique. Bien que les travaux que nous allons exposer ici nous éloignent quelque peu des modifications expérimentales de la réaction cutanée locale à l'histamine, nous tenons à en dire quelques mots. Carlinfanti (32) a étudié l'influence de l'histamine sur l'intra-dermo-réaction à la tuberculine chez l'homme. Il dilue un vingtième de mmg. de tuberculine brute dans un dixième de cm³ de solution d'histamine (Imido) et injecte le tout par la voie intra-dermique au niveau de l'avant-bras en même temps qu'une dilution de la même quantité de tuberculine brute dans le même volume d'eau physiologique pour servir de témoin. L'injection du mélange produit rapidement une zone de vasodilatation locale entourée d'un vaste halo d'érythème réflexe ; puis apparaît la papule histaminique. La réaction spécifique à la tuberculine débute vers la dixième ou douzième heure, au même moment, qu'il s'agisse du mélange ou de la tubercu-

line seule. Mais, dès la vingtième heure, les aspects sont différents : au niveau de l'injection tuberculine-histamine, se produit un gros nodule d'infiltration beaucoup plus étendu qu'avec la tuberculine seule ; l'érythème est très peu marqué ou nul. L'auteur en conclut que l'histamine semble diffuser la réaction tuberculinique, mais n'en modifie pas l'intensité. L'histamine pourrait, au moment même de l'injection, en modifiant les conditions cutanées locales, avoir des répercussions sur l'évolution de la réaction tuberculinique, ces répercussions se manifestant au moment de l'apparition de la réaction spécifique, après cessation de l'action éphémère de l'histamine.

Certains auteurs ont prétendu qu'on pourrait rendre plus sensible la cuti-réaction à la tuberculine en employant un mélange à parties égales de tuberculine brute et de solution d'histamine à 1 pour 10.000. Huber et ses collaborateurs (33) ont obtenu au contraire, dans la plupart des cas, des résultats en accord avec la cuti-réaction normale. Cependant, dans un cas où deux cuti-réactions à la tuberculine seule avaient été négatives, ils ont pu constater, en faisant une troisième réaction à la tuberculine ordinaire, qui se montra alors moyennement positive, et une cuti sur intra-dermo-réaction à l'histamine, que cette dernière était beaucoup plus fortement positive. Une cuti-réaction simple, faite seule six jours après, se montra seulement moyennement positive. Pour ces auteurs donc, la cuti-réaction sur papule d'histamine peut être plus fortement positive que la cuti-réaction ordinaire. D'autre part, l'action de l'histamine ne serait pas purement locale, mais pourrait éveiller la sensibilité tuberculinique dans un territoire cutané assez étendu et d'une façon assez durable.

Il nous reste, pour en finir avec les modifications expérimentales de la réaction histaminique locale, à étudier les variations qu'elle présente lorsqu'on modifie artificiellement l'état du système nerveux cutané local. Ainsi, la rougeur locale est augmentée dans les territoires anesthésiés et persiste dans les territoires énervés. L'érythème réflexe disparaît dans les territoires anesthésiés à la novocaïne et les régions anesthésiques par lésion nerveuse périphérique ; au voisinage d'une zone anesthésique, l'érythème s'arrête nettement à la limite de cette zone. Enfin, l'érythème réflexe persiste immédiatement après section du nerf mixte, avant la dégénérescence des fibres nerveuses.

Telles sont les modifications qui ont pu être observées au cours des expérimentations auxquelles certains auteurs se sont livrés, dans le but principal d'étudier l'influence des différents facteurs qui régissent le métabolisme cutané sur la réaction histaminique locale. Nous ne reviendrons pas sur les conclusions qu'ils en ont tirées, ni sur les hypothèses qu'elles étaient ; nous les avons exposées plus haut, à propos de l'étude du mécanisme de la triade de Lewis.

CHAPITRE IV

MODIFICATIONS DE LA RÉACTION CUTANÉE LOCALE A L'HISTAMINE EN PATHOLOGIE

La réaction cutanée locale à l'histamine met en jeu un mécanisme complexe, encore bien imparfaitement connu. On sait cependant que, dans ce mécanisme, interviennent un certain nombre de facteurs : l'état de l'innervation et de l'irrigation cutanées, le degré de perméabilité capillaire. L'importance de ces facteurs a été mise en évidence au cours de l'étude des modifications expérimentales de la réaction histaminique. Elle est également manifeste dans un certain nombre d'affections. Dans les maladies du système nerveux, dans les affections vasculaires, les troubles nerveux et circulatoires influent nettement sur l'aspect de la réaction. Il est plus difficile de s'expliquer les modifications observées dans diverses autres affections, bien qu'il s'agisse certainement de causes analogues. En dermatologie, en particulier, la question devient souvent fort compliquée ; il faut encore, aux facteurs précédents, ajouter les troubles de tous ordres, d'étiologie souvent mal connue, qui ont donné naissance à la lésion cutanée, et les modifications que cette lésion a apportées au niveau de la peau.

I

En pathologie nerveuse, les modifications importantes que l'on observe dans les lésions centrales ou périphériques, montrent l'influence qu'exerce le névraxe sur le système vasculaire périphérique, et en particulier sur la vaso-motricité cutanée.

Au cours de leurs travaux, Roussy et Mosinger (9) ont pu constater les faits suivants :

— Dans certaines affections nerveuses centrales, la réaction histaminique est plus intense que normalement.

— Chez les hémiplegiques et les paraplégiques, aux phases post-apoplectique et tardive, et chez les tabétiques, l'érythème est souvent absent ; du côté sain, chez les hémiplegiques, la réaction est normale.

— Dans l'hémiplegie et certaines affections nerveuses périphériques, il peut y avoir dissociation entre l'oscillogramme et l'érythème histaminique ; ainsi, chez d'anciens hémiplegiques, on trouve parfois des réactions histaminiques plus intenses que normalement alors que l'oscillogramme accuse une diminution d'amplitude. Ce fait montre l'indépendance relative des facteurs qui régissent la vaso-motricité artérielle et la vaso-motricité des capillaires cutanés.

— Dans de nombreux cas de syndromes sensitifs (anesthésies ou hypo-esthésies d'origine centrale, syndrome thalamique, tabès, syringomyélie), il n'y a pas de rapport constant entre l'intensité de la réaction histaminique érythémateuse et les troubles objectifs et subjectifs de la sensibilité ; cependant, les troubles sensitifs et les modifications

de l'érythème réflexe semblent être des phénomènes concomitants (9).

— C'est surtout dans certaines conditions pathologiques, notamment dans les myélites et radiculites, que les taches anémiques, parfois l'anneau de vaso-constriction entourant l'érythème réflexe, se montrent avec la plus grande fréquence. Chez trois sujets, atteints de lésions radiculaires, Roussy et Mosinger ont observé une vaso-constriction si intense au niveau des taches réflexes, qu'une nouvelle injection d'histamine à ce niveau laissait persister les taches, l'érythème apparaissant seulement autour d'elles.

— Dans certains cas de sclérosé en plaques avec troubles vaso-moteurs, au niveau des taches érythémateuses spontanées, la rougeur existante n'est pas augmentée et l'œdème ne se produit pas.

— Dans les sections nerveuses, au niveau de la zone anesthésique, l'érythème est aboli alors que la rougeur locale et l'œdème sont prononcés. Dans le zona, on constate nettement cette augmentation de la rougeur locale. Ce phénomène prouve que le système nerveux exerce une action continue sur les petits vaisseaux cutanés. Dans un cas de zona cervico-brachial, il a été possible à Roussy et Mosinger de suivre jour par jour la réapparition de l'érythème réflexe et la diminution de la rougeur locale, au fur et à mesure que s'estompaient les autres troubles végétatifs et cérébro-spinaux.

II

Les affections cardio-vasculaires fournissent elles aussi un champ d'investigation intéressant. Elles peuvent modifier la réaction cutanée locale à

l'histamine d'abord par les troubles vaso-moteurs qu'elles entraînent au niveau de la peau, ensuite, dans certains cas, par l'œdème ou la tendance à l'œdème qui les compliquent. Aussi l'étude de la réaction histaminique en pathologie circulatoire a-t-elle suscité un certain nombre de travaux qui méritent que nous nous y arrêtions.

Rondelli (34) constate que chez les cardiaques la réaction est en général diminuée.

Horejsi et Aron (35) ont pu remarquer qu'alors que l'érythème histaminique se montre normal dans les affections valvulaires, dans les affections myocardiques, au contraire, il est souvent retardé, et l'œdème plus étendu que normalement. Le retard de la vaso-dilatation serait dû principalement aux troubles circulatoires périphériques. La détérioration directe de l'endothélium capillaire, dont la perméabilité est augmentée, interviendrait également ; d'où l'aptitude à l'œdème qui se vérifie aussi bien cliniquement que par la réaction à l'histamine en cas d'atteinte du myocarde.

Dicker (36) nous rappelle les travaux de Ernstene et Snyder, qui ont étudié la réaction cutanée locale à l'histamine dans diverses formes d'hypertension :

— Ces auteurs ont pu remarquer que la surface de l'érythème, atteignant en moyenne 31 cm^2 chez les sujets normaux, était très diminuée dans l'hypertension maligne (16 cm^2), légèrement diminuée chez les artério-scléreux sans hypertension (22 cm^2) et sans modification dans l'hypertension essentielle.

— Dicker lui-même trouve chez 90 sujets normaux une réaction érythémateuse de 25 cm^2 en moyenne. Chez 58 artério-scléreux non hyperten-

du, la moyenne de la surface d'érythème est de 22 cm². Dans 45 cas d'hypertension bénigne avec sclérose vasculaire périphérique, qu'il assimile aux hypertensions essentielles, cette surface occupe 20 cm². De ces observations, il conclut qu'il n'y a pas de différence nette entre les artério-scléreux sans hypertension et les hypertendus essentiels : chez tous ces malades, la surface d'érythème est légèrement diminuée, la coloration comparable à la normale, et il existe le même rapport que chez les sujets normaux entre la surface de l'érythème histaminique et celle de l'érythème acétyl-cholinique (3 à 2).

— Chez les hypertendus « pâles » de Volhard : néphrites hypertensives chroniques, hypertension maligne, néphro-sclérose maligne, on obtient des réactions très pâles, à peine visibles, à pourtour déchiqueté ; les érythèmes histaminique et acétyl-cholinique ont à peu près la même surface (8 cm²).

— Dans la scarlatine, pendant la convalescence, on assiste souvent à une brusque élévation de la tension artérielle, portant sur la maxima et la minima. Chez 30 scarlatineux observés par Dicker, dans la grande majorité des cas entre le 12^e et le 25^e jour après l'apparition de l'exanthème, la tension s'éleva durant quelques jours. A ce moment, on remarqua une réduction très nette de la surface d'érythème, aussi bien histaminique qu'acétyl-cholinique, ce phénomène disparaissant quand la pression redevint normale ou manquant quand il n'existait pas de poussée hypertensive.

— De même il existe parfois dans les amygdalites streptococciques une courte période d'hypertension durant la convalescence ; pendant ce temps, la surface d'érythème diminue.

Dans un cas d'amygdalite streptococcique, suivie de néphrite chronique hypertensive et urémigène, l'érythème histaminique, qui était d'abord de 28 cm², n'occupa plus qu'une surface de 15 cm² lors de l'évolution de l'amygdalite ; puis cette surface se réduisit progressivement et n'atteignit plus que 7 cm² 5. Concurrément, la tension artérielle, primitivement de 12,5/7, s'éleva peu à peu jusqu'à 24/15.

Dicker tire de ces constatations les conclusions suivantes : la zone d'érythème consécutive à l'injection d'histamine, chez les hypertendus essentiels et les artério-scléreux, hypertendus ou non, ne diffère guère de celle des sujets normaux ; chez les « hypertendus pâles », l'érythème est peu accentué et sa surface fortement réduite ; au cours de maladies susceptibles de déterminer des néphrites aiguës, survient fréquemment une période d'hypertension au cours de laquelle l'érythème histaminique se réduit considérablement en intensité et en dimension. Donc, au cours de l'hypertension néphritique, il existe une vaso-constriction des vaisseaux périphériques.

En cas d'œdème par compression axillaire du membre supérieur, dans le cancer du sein, Roussy et Mosinger ont pu voir des modifications importantes des éléments de la triade, un érythème souvent très étendu, et, de plus, une réaction anémique plus ou moins marquée. L'œdème local peut faire défaut, même lorsque la compression axillaire ne s'accompagne pas d'œdème cliniquement constatable. L'explication de ces phénomènes est très difficile, dans ces troubles de mécanisme pathogénique complexe.

III

Au cours d'affections très diverses, la réaction cutanée locale à l'histamine peut présenter des modifications qui relèvent de troubles souvent difficiles à préciser, se ramenant vraisemblablement à des perturbations neuro-vasculaires cutanées, d'étiologie encore obscure.

Chez les rénaux, les cachectiques, la réaction est parfois diminuée, tandis que chez les fiévreux elle se montre souvent augmentée (34).

Au niveau des dermatomères d'organes lésés (appendice, estomac, vésicule biliaire), l'érythème peut être augmenté ou diminué [d'après Delherm et Gajdos (37)].

Guy Larôche et ses collaborateurs (12) montrent l'intérêt de l'étude des réactions thermiques, qui permettraient un classement plus précis que la réaction érythémateuse. Ils considèrent la réaction comme diminuée lorsque l'élévation est de moins de $1^{\circ}2$, comme douteuse lorsque l'élévation est comprise entre $1^{\circ}3$ et $1^{\circ}9$, et comme marquée quand l'élévation thermique dépasse 2° . L'étude des modifications de la réaction thermique a été faite par ces auteurs chez 50 sujets atteints de maladies diverses. Elle s'est montrée faible chez 15 sujets, dont 12 diabétiques et 3 vieillards fébricitants ou urinaires ; elle était modérée chez 11 malades dont un seul diabétique, les autres souffrant d'affections variées (asthénies, anémies, rhumatisme gonococcique, tuberculose pulmonaire...) ; elle était marquée enfin (2 à 3°) chez 20 sujets au nombre desquels on ne compte pas un seul diabétique : 4 hépatiques, 3 cardiaques, 3 asthmatiques, 3 thyroïdiens. Donc, chez le diabétique, la diminution de la réac-

tion cutanée thermique est constante et souvent marquée. Guy Laroche rapproche ce fait de la remarque de Starr, qui, lorsqu'il constate un retard dans l'apparition de l'érythème chez le diabétique, y voit un signe de mauvais pronostic, une prédisposition à la gangrène des membres inférieurs.

IV

En dermatologie, l'étude des modifications de la réaction cutanée locale à l'histamine présente un intérêt tout particulier. Dans le mécanisme de la triade de Lewis en effet, nous avons vu qu'interviennent les facteurs mêmes qui président au métabolisme cutané. Il est donc possible de tirer de l'observation des variations qu'accuse la réaction histaminique des conclusions du point de vue de la nutrition cutanée, des troubles de son innervation et de son irrigation, de sa « sensibilité » également. Dans les affections de la peau, la réaction pourrait donc prendre l'importance d'un test. Il n'est pas impossible qu'elle puisse en effet donner des indications sur la pathogénie de certaines affections cutanées et de plus, se plaçant à côté des tests spécifiques, renseigner sur certains états d'intolérance.

Etats allergiques.

Pour la majorité des auteurs, la réaction cutanée locale à l'histamine n'est pas influencée par la « sensibilité » de la peau, son état allergique. Ainsi Roussy et Mosinger n'ont pas vu de réaction anormalement intense dans l'urticaire. Pourtant Dehmer et Gajdos (37), pratiquant l'ionisation chez deux malades, en même temps, à la même place (épigastre), avec la même solution à 0,2 pour 1.000,

et le même courant, ont observé chez le premier, qui présentait des troubles gastro-intestinaux fonctionnels avec vomissements, l'apparition, au bout de dix minutes, d'une rougeur d'intensité moyenne avec boules d'œdème circonscrites de la grosseur d'un petit pois ; chez le deuxième, atteint d'urticaire en gros placards sur tout le corps, après cinq minutes, l'ionisation déterminait une réaction intense, consistant, sur un fond rouge foncé, en gros placards d'œdème confluents. Fiessinger et Gajdos (28) ne nient pas l'influence de l'urticaire sur l'aspect de la réaction histaminique. Joltrain (38) considère la réaction cutanée à l'histamine comme une réaction urticarienne. Cet auteur, dans un cas d'urticaire au froid, vit apparaître après application de glace sur le bras, un vaste placard urticarien ; l'ionisation à l'histamine a donné chez ce sujet une réaction particulièrement intense, érythémateuse, avec efflorescences ortiées. Jausion (39) pratique chez 17 urticariens une intra-dermo-réaction à l'histamine, au niveau de la fosse sus-épineuse. Trois fois, il observe une réaction précoce, intense, durable, érythémateuse ; douze fois une réaction forte ; deux fois une réaction moyenne, mais très durable. Chez un Arabe, urticarien, la réaction est lente, très œdémateuse et forte. Ainsi, dans l'urticaire, des observations déjà nombreuses semblent démontrer la plus grande réactibilité de la peau à l'histamine. Il en est de même dans d'autres états allergiques. Nous rappellerons pour mémoire que, dans l'asthme, la réaction serait beaucoup plus intense (Ramirez et George). Jausion, chez un Arabe dépayré asthmatique, trouve de même une réaction très précoce, très intense, mais peu érythémateuse. Guy Laroche enfin, chez trois asthmatiques, observe une réaction thermique marquée.

Dans un cas de dermatographisme très prurigineux, chez un homme de 28 ans, Joltrain remarque que l'ionisation à l'histamine provoque la réaction habituelle. Après infiltration à la novocaïne d'un carré de 5 cm. de côté, la même réaction urticarienne accompagnée de cloques se produit au niveau de la zone anesthésiée et de son pourtour, le dermatographisme est aussi net dans la zone anesthésiée, la zone urticarienne, et en peau saine. Les ganglions sympathiques de la 3^e à la 1^{re} dorsale sont ensuite infiltrés à la novocaïne : la zone cutanée correspondant aux ganglions infiltrés se présente, après ionisation, sous forme d'une vaste trainée de peau normale, entourée de la réaction histaminique habituelle ; quelques minutes après, la bande de peau normale empiète sur la zone érythémateuse, qui n'a pas encore disparu.

Parmi les réactions d'intolérance, on peut encore placer certains eczémas, chez qui Jaussion a étudié la réaction histaminique : dans 16 cas d'eczémas alimentaires, cet auteur trouve 5 fois une réaction précoce, intense, érythémateuse et durable ; 9 fois la réaction est forte et œdémateuse ; 2 fois seulement elle est faible. Dans 12 cas d'eczémas solaires, la réponse à l'injection d'histamine est accélérée, intense, œdémateuse et érythémateuse, mais non persistante.

Dans les eczémas microbiens et mycosiques, le même auteur a constaté deux fois des réactions précoces, intenses et persistantes, 21 fois des réactions fortes et durables, 5 fois des réactions moyennes, 1 fois une réaction faible. Chez un sujet réactif vis-à-vis d'une mycotoxine et moyennement sensible à l'histamine à 1 pour 10.000 (1/10 cm³ en intradermique), l'injection d'un mélange à parties égales d'une solution d'histamine et de mycotoxine a

donné une réponse du type histaminique, légèrement accélérée et un peu plus ample, en ce qui concerne la boule d'œdème et l'érythème. La réaction mycotoxinienne est apparue deux à trois jours plus tard.

Zona.

Nous avons vu plus haut, lorsque nous avons étudié la réaction histaminique dans les affections nerveuses, les modifications provoquées par le zona : augmentation de la rougeur locale et disparition de l'érythème réflexe, au niveau de la zone anesthésique.

Lèpre.

Chez les lépreux, Pierini (40) note l'absence constante de l'érythème qui entoure l'élément central d'un halo périphérique. Les injections intradermiques d'histamine pourraient d'après certains auteurs présenter un intérêt du point de vue diagnostique dans la lèpre. Plusieurs observations (41) confirment l'utilité de la réaction histaminique dans le diagnostic précoce des taches lépreuses, quelle que soit leur précocité. La méthode est des plus rapides, les résultats ne sont jamais douteux, toujours franchement positifs ou négatifs. Dans un autre ordre d'idées, Gougerot et Blum (42) ont expérimenté l'histamine dans les taches bleues dues au traitement de la lèpre par les injections intraveineuses de bleu de méthylène. Une injection de 1 mmg. d'histamine est pratiquée par voie intradermique au centre des taches. Dès la quarante-huitième heure, la décoloration commence par la partie centrale, puis s'étend excentriquement. A la troisième injection, le 7^e jour, le centre clair atteint 27 mm., la couronne bleue a 7 mm. de largeur.

Avec l'ionisation, on n'obtient pas de décoloration nette. Une intra-dermique faite à cheval sur la zone blanche et la tache ne donne pas de décoloration. Histologiquement, les bacilles sont moins nombreux dans la zone décolorée, mais ce fait ne témoigne d'aucun processus de guérison.

Lichen.

Dans le lichen, Jausion a observé une réponse lente et faible à l'injection d'histamine.

Pelade.

Dans un cas de pelade, nous avons eu l'occasion d'étudier les modifications de la réaction cutanée locale à l'histamine. Nous rapportons dans l'observation suivante les faits que nous avons pu constater :

OBSERVATION II

La nommée G... R..., âgée de 48 ans, présente au niveau des régions pariétales deux plaques de pelade.

Depuis le 4 août 1938, elle reçoit régulièrement des injections intra-dermiques locales d'histamine, qui s'accompagnent de réaction congestive très intense de la face et du cou, s'étendant jusqu'à la région pré-sternale. La même réaction se produit après injection intra-dermique de méthyl-acétylcholine.

Le 13 décembre 1938, on pratique une injection d'histamine de 1/40 de cm³, au pôle supérieur d'une plaque. La même quantité de méthyl-acétylcholine est introduite par la même voie au pôle inférieur de la même plaque. Dans les deux cas, se produit une boule d'œdème à extension progressive, entourée d'une aréole rouge gagnant progressivement le centre de la plaque, où les deux aréoles se rencontrent. Une injection intra-dermique d'eau distillée faite au centre de la plaque donne lieu à un petit gonflement sans aréole, sans tendance à l'extension.

Cette observation est en contradiction avec les observations de Jausion qui, n'ayant obtenu, dans 7 cas de pelade, qu'une réponse lente et faible, conclut que le terrain peladique est peu apte à l'œdème. Chez un Arabe de 38 ans, atteint de pelade symétrique de la barbe et de cicatrices d'abcès froids, sensibilisé par 10 injections intra-veineuses de méthane-sulfonate de diamino-acridine, Jausion constate un abaissement du seuil de l'érythème à une irradiation donnée. Après avoir pratiqué des séries symétriques d'injections intra-dermiques d'histamine : au niveau des plaques de pelade — dans les régions maxillaires inférieures, non déglabrées — et dans les fosses sus-épineuses, il irradie les champs d'intra-dermiques situés à gauche, au moyen d'une lampe à arc, de façon à produire une actinite du premier degré. Il n'observe aucune différence essentielle entre les réactions histaminiques situées à droite ou à gauche. Dans les aires peladiques, la réaction est très faible, à peine sensible ; elle est faible et lente au niveau des zones maxillaires non glabres, plus forte au niveau des zones sus-épineuses. Il conclut à la grande inaptitude à l'œdème imidazolique des aires déglabrées dans la pelade, vraisemblablement par hypertonie sympathique.

Pigmentés ethniques : Arabes.

Chez des Arabes dépayés, atteints d'affections diverses, le même auteur, après étalonnage de leur pigmentation, pratique des injections intra-dermiques d'histamine et observe les résultats suivants :

— Chez un sujet de pigmentation M₂ au mélanimètre, qui présente un éléphantiasis streptococcique de la face, la réaction œdémateuse est précoce, forte, encore perceptible 16 heures plus tard.

— Chez un individu de pigmentation M_6 , atteint d'intertrigo mycosique et de parakératose pityriasiforme consécutive, la réaction œdémateuse est assez précoce, très forte, encore perceptible 2 h. 30 après l'injection.

— Dans un cas de bacilliose pulmonaire ouverte avec prurigo simplex, la réaction est lente, moyenne (M_5 au mélanimètre).

— Enfin, chez un acnéique hémophile de pigmentation M_4 , la réaction s'est montrée faible, sans érythème, et a disparu en une heure.

Jausion, de ces diverses observations, a pu tirer les conclusions suivantes : 1) L'intensité du test histaminique est, en gros, proportionnelle à l'aptitude à l'exosérose, ou plus généralement à l'intolérance du sujet considéré ; 2) Il ne semble pas, pour les pigmentés ethniques, y avoir de proportionnalité inverse entre la propension à l'œdème d'intolérance et la hauteur du teint, contrairement à ce que l'on observe en cas de pigmentation individuelle. L'histamine ne serait pas le réactogène universel mais le radical auquel des chaînes latérales très diverses viendraient, en s'y soudant, conférer la qualité d'antigène électif.

Prurigo chez un Guadeloupien.

Nous avons, de notre côté, étudié la réaction cutanée locale à l'histamine chez un Guadeloupien atteint de prurigo. Les résultats obtenus sont consignés dans l'observation suivante :

OBSERVATION III

Le nommé X., originaire de la Guadeloupe, âgé de 36 ans, est atteint de prurigo depuis mars 1938.

Le 28 janvier 1939, nous pratiquons une injection intra-

dermique d'histamine au niveau d'une papule de prurigo. Une injection témoin est faite dans la zone symétrique, saine. La boule d'œdème est d'apparition lente, bien limitée, de dimension moyenne, plutôt un peu moins importante que normalement. Au niveau de la lésion, on observe une disparition de la papule. La réaction témoin est identique. Comme dans notre observation n° 1, nous n'avons vu aucune trace d'érythème, chez ce sujet noir.

Réaction inflammatoire.

Sur le tissu cutané en état de réaction inflammatoire aiguë, l'œdème est souvent diminué ; l'érythème et la rougeur locale persistent.

Cicatrices.

Roussy et Mosinger ont remarqué que l'injection d'histamine au niveau même d'une cicatrice ne déterminait pas d'érythème ; la rougeur locale persiste, parfois exagérée. Si l'injection est faite en peau saine, au voisinage de la cicatrice, l'érythème s'arrête au niveau de la lésion ; il se dispose en demi-cercle, d'un rayon égal au diamètre de l'érythème circulaire symétrique. Nous reproduisons ci-après une observation personnelle, où la réaction histaminique fut pratiquée au niveau d'une cicatrice chéloïdienne.

OBSERVATION IV

Le nommé B..., âgé de 32 ans, est en traitement dans le service depuis le 18 juillet 1938 pour une chéloïde pré-sternale datant de 4 ans, qui a récidivé après deux essais d'exérèse chirurgicale. Ce sujet est actuellement traité par la cryothérapie.

Le 7 novembre 1938, les injections d'histamine pratiquées donnent les résultats suivants : la réaction est nulle au

niveau de la chéloïde ; sur la peau saine, à la limite de la lésion, la boule d'œdème se produit lentement ; ses dimensions sont normales ; l'aréole érythémateuse est étendue, mais peu accentuée, et s'arrête au niveau de la chéloïde.

Troubles de la circulation tégumentaire.

Les troubles de la circulation tégumentaire peuvent influencer considérablement l'aspect de la réaction histaminique. Goinard (43), dans un cas d'artériolite par gelure des pieds, avec ulcération à allure gangréneuse de toute la partie antérieure du pied, pratique une injection intra-dermique d'histamine, à la limite postérieure des lésions ; la réaction se montre positive ; la cicatrisation est rapide et normale. Dans les ulcères chroniques de jambes, la réaction est parfois négative très loin des bords de l'ulcère et coïncide dans ces cas avec l'échec de toute thérapeutique ; au contraire, si la réaction est positive, on est autorisé à tenter le traitement chirurgical (excision, greffe). La réaction histaminique, dont nous avons vu qu'elle renseigne sur l'état de la circulation cutanée, peut donc donner des indications sur la vitalité des tissus, et par là, prendre, dans les affections qui intéressent la circulation tégumentaire, une importance pronostique et fournir même des directives sur la conduite à suivre du point de vue thérapeutique.

Psoriasis.

Parmi 9 cas de parakératose psoriasiforme étudiés, Jausion n'en a trouvé que 3 qui se soient montrés très sensibles à l'histamine.

Dans 17 cas de psoriasis proprement dit, cet auteur a vu 5 fois une réaction forte. A son avis, les psoriasiques sont d'ordinaire très peu sensibles

à l'égard de l'histamine, et la limite des placards réagirait encore moins que les autres régions. Notre expérience dans la question n'est pas suffisante pour que nous puissions aller à l'encontre de cet avis ; cependant, nous allons rapporter une observation où la réaction histaminique ne semble pas avoir été plus faible que normalement.

OBSERVATION V

Le nommé D..., âgé de 53 ans, présente un vaste placard de psoriasis, occupant la région lombo-sacrée, symétrique, de coloration rouge violacé.

Une injection d'histamine est pratiquée au niveau du placard, un témoin en peau saine au voisinage de la lésion. La réaction fut la suivante : l'érythème apparut immédiatement après l'injection et s'étendit progressivement, sous forme d'un halo rouge effaçant la teinte violacée préexistante, à mesure qu'il s'étendait. En peau saine, l'érythème fut d'apparition moins rapide. Dans les deux cas, l'œdème ne montrait aucune modification.

Nous avons pu enfin étudier la réaction cutanée locale à l'histamine dans quelques affections cutanées où, à notre connaissance, aucune recherche de cet ordre n'avait été faite. C'est ainsi que nous avons eu l'occasion de pratiquer des injections d'histamine dans un cas de lupus érythémateux, deux cas de sclérodermie et un cas de taches dépigmentées, séquelles de pityriasis rosé de Gibert. Nous avons pu faire les constatations suivantes :

Lupus érythémateux.

OBSERVATION VI

La nommée R... L..., âgée de 35 ans, est atteinte de lupus érythémateux, sous forme de deux placards, l'un au-dessus

du sillon naso-génien droit, l'autre dans la région pré-auriculaire gauche. Un troisième placard siège sur le front. Cette malade est traitée depuis 1932 par la neige carbonique.

Le 7 novembre 1938, on injecte 1/10 de cm³ de solution d'histamine au niveau du placard naso-génien droit. L'aréole rouge est à peine visible, très peu visible également sur la partie saine voisine, à la limite de la lésion. La boule d'œdème est très modérée. La réaction fut très douloureuse, s'accompagnant de malaise général.

Sclérodermie.

OBSERVATION VII

La nommée L..., âgée de 65 ans, est traitée dans le service depuis juillet 1938 pour une sclérodermie en plaques et en bandes, bilatérale, de la région mammaire, datant de 10 mois. Sur les avant-bras existent également des placards lenticulaires de même nature qui datent de deux ans. Ces lésions ne s'accompagnent pas de prurit. Sur la lèvre inférieure, un placard atrophique de même nature.

Le 22 septembre, malgré un traitement de 15 injections de Quinby, apparaît un placard sus-ombilical. Les autres placards sont stationnaires.

Le 3 novembre, au niveau du sein gauche, une injection de 2/10 cc. de la solution d'histamine à 0,5 pour mille, faite à la limite apparente de la région sclérodermique et de la peau saine, fait apparaître une boule d'œdème persistante, sans aréole nette. L'érythème est plus marqué dans la partie supérieure vers la peau saine, qu'à la partie inférieure, plus épaisse, du placard sclérodermique. En même temps, cet érythème décèle un état cartonné et plissé de la peau qui n'apparaissait pas aussi nettement avant la piqure. Au sein droit, une injection faite au centre d'un placard lardacé donne une boule d'œdème de forme irrégulière, à envahissement progressif et un érythème réflexe plus pâle que du côté opposé. Au bout de 20 minutes environ, la boule d'œdème et l'érythème réflexe ont à peu près complètement disparu au sein droit alors qu'au sein gauche, ils sont encore légèrement visibles.

OBSERVATION VIII

Le nommé M..., âgé de 28 ans, présente sur le flanc gauche, à quatre travers de doigts au-dessous et en arrière du mamelon gauche, une plaque épaisse de sclérodermie, paraissant formée par la coalescence de plaques plus petites. La partie inférieure est très saillante et très dure, recouverte d'une zone d'hyperkératose. La limite inférieure est marquée par un lilac ring de 2 mm. de large. Au tiers supérieur, moins épais, de couleur rosée, on remarque quelques taches pigmentées bistres d'origine hématiche. En avant de cette plaque, se trouve une bande de direction antéro-postérieure, où la peau a pris un aspect légèrement atrophique ; cette zone est entourée d'un lilac ring filiforme.

Le début de cette affection remonte à décembre 1934. Ce malade a été traité par des injections de bismuth, qui, au début, ont donné une amélioration, l'état restant stationnaire par la suite. La sérologie est négative.

En juillet 1938, les lésions sont assouplies. Il persiste une zone saillante et dure à la partie antérieure.

Des injections intra-dermiques d'histamine au niveau de la plaque sclérodermique déterminent l'apparition de boules d'œdème et de placards érythémateux extrêmement nets et même confluent. L'aréole plus foncée entourant parfois la boule d'œdème est très peu visible ou nulle. Dans la région symétrique, la boule d'œdème et l'érythème diffus sont normaux ; l'aréole est fugace, peu persistante.

Pityriasis rosé de Gibert.

OBSERVATION IX

La nommée S... C..., âgée de 25 ans, vient consulter dans le service le 21 novembre 1938, pour une éruption durant depuis quinze jours. On porte le diagnostic de pityriasis rosé de Gibert atypique : le médaillon primitif, de grande dimension, est situé dans la région sous-mammaire gauche ; les autres éléments sont petits, de forme irrégulière, légèrement saillants ; certains sont gaufrés ou ombiliqués. Les lésions sont prurigineuses.

Le 13 décembre, traitées par 6 injections intra-dermiques de sérum antidiphthérique, les lésions ont disparu presque entièrement.

Le 27 décembre, les lésions ont complètement disparu et sont remplacées par des taches dépigmentées, surtout nombreuses dans le dos, analogues à celles que l'on observe après irradiation solaire chez les sujets porteurs de pityriasis versicolor. Notre malade aurait en effet pris des bains de soleil sur une plage méditerranéenne du 14 juillet au 1^{er} septembre et aurait gardé une pigmentation brune de la peau du dos.

Trois injections intra-dermiques d'histamine sont faites, dont deux sur des taches dépigmentées, la troisième en peau saine. Au niveau des trois points, la boule d'œdème et l'érythème réflexe sont rapides et intenses. Cependant, sur une des taches blanches située dans l'espace interscapulaire droit, l'érythème réflexe est d'un rouge plus intense qu'au niveau des deux autres points, situés au niveau des fosses sus-épineuses.

Telles sont, à notre connaissance, les diverses affections dermatologiques où l'étude de la réaction cutanée locale à l'histamine a été entreprise. Il n'est pas douteux que bien des recherches sont encore nécessaires pour mettre au point cette étude difficile, et tirer des modifications observées tous les enseignements qu'elles comportent. Nous sommes persuadé, pour notre part, que, lorsque le mécanisme de la réponse cutanée à l'histamine sera connu d'une façon plus certaine, nous posséderons dans le « test à l'histamine » un moyen d'investigation important, capable d'éclairer la pathogénie de nombreuses affections cutanées d'étiologie encore obscure. Actuellement, nous ne pouvons tirer, des travaux que nous avons rapportés dans cette thèse, toutes les conclusions ; c'est pour cette raison que nous nous sommes borné à les énumérer, citant seulement l'interprétation qu'en donnait par-

fois leur auteur. Peut-être un avenir proche nous donnera-t-il la clef de tous les problèmes qui furent ainsi posés sans pouvoir être résolus.

En terminant, bien que cette question n'entre pas dans le cadre du sujet que nous nous sommes proposé, nous voulons toutefois indiquer que l'histamine semble appelée à jouer un rôle important en thérapeutique dermatologique. L'hyperhémie cutanée, l'amélioration du métabolisme local, l'action sur le système nerveux de la peau, l'augmentation de la vitesse de résorption sont autant de facteurs qui peuvent être utilisés dans les maladies de la peau. D'autre part, si l'histamine est capable d'être employée comme méthode de désensibilisation, elle doit pouvoir rendre de grands services dans bon nombre d'affections cutanées d'origine anaphylactique, allergique, ou par « hypersensibilité », suivant la terminologie que l'on adopte, dans lesquelles, comme dans l'asthme, elle agirait par un processus comparable à une véritable vaccination.

De fait, qu'on se proposât d'agir localement ou d'utiliser son action désensibilisante, l'histaminothérapie a été tentée par divers auteurs, dans certaines affections intéressant le tissu cutané. Nous n'exposerons pas ici le résultat des recherches qui ont été entreprises. De toute façon, nous pensons que la liste des affections de la peau où l'histamine peut jouer un rôle thérapeutique n'est pas close, et qu'une substance aussi active mérite une expérimentation plus large et plus approfondie. Signalons que des travaux sont actuellement effectués dans le service de notre Maître le Docteur Weissenbach, touchant l'étude des propriétés thérapeutiques de l'histamine en dermatologie.

CONCLUSIONS

1° La réaction cutanée locale à l'histamine, connue sous le nom de triade de Lewis, comprend en effet trois éléments : rougeur locale, érythème réflexe, boule d'œdème, dont chacun reconnaît un mécanisme propre. Ce mécanisme est encore imparfaitement connu. On sait cependant que la réaction histaminique est sous la dépendance d'un certain nombre de facteurs : irrigation et innervation cutanées, perméabilité capillaire.

2° Les modifications expérimentales de la réaction cutanée locale à l'histamine permettent de préciser l'influence de ces différents facteurs sur chacun des éléments de la triade.

3° Les modifications physiologiques mettent en lumière l'influence de l'irrigation et de l'innervation locales, ainsi que l'importance de certains facteurs constitutionnels.

4° Les modifications pathologiques, assez faciles à interpréter dans les affections nerveuses centrales et périphériques et les affections vasculaires, deviennent d'une interprétation difficile dans un certain nombre de maladies. En dermatologie en particulier, les éléments qui interviennent sont multiples ; il n'est cependant pas douteux que la réaction histaminique locale puisse, en renseignant sur les facteurs mêmes qui président au métabo-

lisme cutané, être d'une grande utilité et éclairer peut-être la pathogénie d'un certain nombre d'affections de la peau.

5° L'histamine, qui agit sur les principales fonctions qui règlent la nutrition du tissu cutané, semble être appelée à jouer un rôle en thérapeutique dermatologique.

Vu : *Le Doyen,*
TIFFENEAU.

Vu : *Le Président.*
GOUGEROT.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
G. ROUSSY.

BIBLIOGRAPHIE

1. EPPINGER et GUTMANN. — Zschr. f. Klin. Med., 1913, p. 399.
2. SOLLMANN et PILCHER. — Journal of pharmac. and exper. therap., T. IX, p. 269.
3. EBBECKE. — Ergebnisse der Physiologie, T. XXII, 1923, p. 401.
4. SPOR. — Dissertations, Breslau, 1920.
5. SCHENK. — Arch. für Exper. Path., 1921, p. 332.
6. HEUBNER. — Klin. Woch., 1923, p. 2015.
7. LEWIS et GRANT. — Heart, 1924, p. 219.
LEWIS. — The vessels of the human skin and their responses, 1928, Karger Editeur (traduction allemande).
8. KROGH. — Anatomie et Physiologie des Capillaires, Berlin, Springer, 1929.
9. ROUSSY et MOSINGER. — C. R. Soc. Biol., 9 janvier 1932, p. 27 ; *ibid.*, 16 janvier 1932, p. 103 ; *ibid.*, 13 février 1932, p. 439 ; *ibid.* 27 février 1932, p. 633.
— Presse Médicale, 26 avril 1933, p. 665.
10. CARRIER. — Cité par Delherm et Gajdos : L'Histamine, Paris, 1935.
11. BETTMANN. — Deutsch. Med. Woch., 1932, p. 1006.
12. LAROCHE (Guy), SAIDMAN et HADJIPAVLOS. — Ann. de l'Institut d'Actinologie, février 1938, p. 68 et 70.
13. DEMOOR. — Traité de Physiologie normale et pathologique, T. VI, p. 527.
14. GOLTZ. — Pflüger's Arch., 1874, p. 11.
15. STRICKER. — Sitzungsberichte kgl. Akad. Wiss. Wien, 1876.

16. FOERSTER. — Cité par Delherm et Gajdos.
17. PARROT (J.-L.). — Paris Médical, 30 avril 1938, p. 357.
18. UNGAR (G.). — Les substances histaminiques et la transmission chimique de l'influx nerveux, Paris, Hermann Ed., 1937.
UNGAR et ZERLING. — C. R. Acad. des Sciences, séance du 20 mai 1935, p. 1791.
19. BARDY. — Cité par Roussy et Mossinger (9).
20. BRUCE. — Cité par Roussy et Mosinger (9).
21. WOOLLDHARD. — Heart, 1926, vol. 13, p. 31 et 319.
22. DALE. — Lancet, 1929, vol. 216, p. 1285.
23. LÉRICHE et FONTAINE. — Lyon Chirurgical, 1929, p. 323.
24. TORÖK. — Cité par André Piot, Thèse Paris, 1938.
25. FELDBERG et SCHILF. — Histamin..., Berlin, Springer Editeur, 1930.
26. GOLDSCHIEDER. — Zschr. f. Physik. Therapie, 1915, vol. 19, p. 291.
27. LEWIS et HARMER. — Heart, 1927, vol. 14, p. 13.
28. FIESSINGER et GAJDOS. — Bull. Soc. Méd. des Hôp. de Paris, 1933, p. 1928.
— Presse Médicale, 1935, n° 95.
29. AIMES et CAYLA. — Revue de Physiothérapie, janvier 1938, p. 45.
30. ERLANGER (G. et A.). — Klin. Monatsbl. f. Augen, 1932, p. 93.
31. DICKER. — Presse Médicale, 16 septembre 1936, p. 1454.
32. CARLINFANTI. — C. R. Soc. Biol., séance du 24 oct. 1936, p. 445.
33. HUBER, LIÈVRE et WELTI. — Bull. Soc. de Pédiatrie, février 1937, p. 250.
34. BONDELLI. — Minerva Medica, 1928, p. 850.
35. HOREJSI et ARON. — Ztschft. f. exp. Path. u. Ther., 1936, p. 17.
36. DICKER. — Presse Médicale. 16 sept. 1936, p. 1454.
37. DELHERM et GAJDOS. — L'Histamine, Paris, 1935, Vigot Editeur.

38. JOLTRAIN. — Progrès Médical, 30 janvier 1937, p. 164.
— Revue de Pathologie Comparée. juin 1937, p. 665.
39. JAUSION, GIARD et BOUSSEN. — Bull. Soc. Dermat. et Syph., séance du 15 avril 1937, p. 698 ; *ibid.*, p. 706 ; *ibid.*, séance du 13 mai 1937, p. 816.
JAUSION, CAILLIAU et GIARD. — *Ibid.*, séance du 13 mai 1937, p. 816.
40. PIERINI. — Revista Argent. de Dermato-Sifil., mars 1935.
41. C.R. dans Annales de Dermat. et Syph., 1938, p. 463.
42. GOUGEROT et BLUM. — Bull. Soc. de Dermat. et Syph., janvier 1938, p. 36.
43. GOINARD (P.). — Bull. Médical, 19 février 1938, p. 128.

*Pour la documentation sur l'histamine
et son emploi thérapeutique, se reporter à :*

DELHERM et GAJDOS. — L'Histamine, Paris, 1935, Vigot Frères Editeurs.

Etudes cliniques et thérapeutiques sur l'histamine, par MM. M. Perrault, Joltrain, Mahoudeau, Jacquelin, Gajdos, Perlès : Le Progrès Médical, 30 janvier 1937.

PIOT (A.). — De quelques applications thérapeutiques de l'histamine, Thèse Paris, 1938, Lavergne Impr.

TABLE DES MATIERES

AVANT-PROPOS	9
INTRODUCTION	11

PREMIÈRE PARTIE

<i>L'Histamine. — Généralités</i>	13
---	----

DEUXIÈME PARTIE

<i>La réaction cutanée locale à l'histamine ; ses modifications physiologiques et pathologiques</i>	23
CHAPITRE PREMIER. — La réaction cutanée locale normale	23
CHAPITRE II. — Modifications physiologiques	37
CHAPITRE III. — Modifications expérimentales	43
CHAPITRE IV. — Modifications en pathologie	53
CONCLUSIONS	75
BIBLIOGRAPHIE	77

